

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin
der Universitätskliniken des Saarlandes
Homburg / Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Reinhard Larsen

**Therapeutischer Effekt von intrathekal appliziertem Morphin
auf die postoperativen Schmerzen
nach PLIF (posteriore lumbale interkorporelle Fusion) - Spondylodese**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2006

vorgelegt von
Bettina Isabelle Müller
geboren am 15. Februar 1980 in Saarlouis

1. Tag der Promotion : _____
2. Dekan : _____
3. 1. Berichterstatter : _____
2. Berichterstatter : _____

Meinen Eltern,
meiner Schwester Eva
und
meinem Freund Thorsten
gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Zusammenfassung	1
1.1 Deutschsprachig	
1.2 Englischsprachig	
2. Einleitung und Fragestellung	5
3. Patientengut und Methodik	15
3.1 Patientenkollektiv	
3.2 Studienablauf	
3.3 Messparameter	
3.4 Operative Vorgehensweise	
3.5 Statistische Auswertung	
4. Ergebnisse	26
4.1 Demographische und operative Daten	
4.2 Schmerztherapeutische Effekte der intrathekalen Morphinapplikation	
4.3 Sauerstoffsättigung, Sauerstoffinsufflation und Blutgasanalysen	
4.4 Hämoglobinkonzentration und Transfusionsbedarf	
4.5 Nebenwirkungen	
4.6 Komplikationen	
4.7 „Outcome“-Parameter	
5. Diskussion	45
5.1 Pharmakologie von intrathekal appliziertem Morphin	
5.2 Schmerztherapeutische Effekte der intrathekalen Morphinapplikation	
5.3 „Patienten kontrollierte Analgesie“ mit Piritramid	

5.4	Postoperative Schmerzintensität und zusätzlicher Analgetikabedarf	
5.4.1	Schmerzen in Ruhe und bei Bewegung	
5.4.2	Schmerzen und Alter	
5.5	Nebenwirkungen	
5.5.1	Pruritus	
5.5.2	Kopfschmerzen	
5.5.3	Nausea und Emesis	
5.5.4	Bradykardie	
5.5.5	Atemdepression	
5.6	Komplikationen	
5.6.1	Duraleck und postpunktionelle Duralecksymptomatik	
5.6.2	Periphere neurologische Symptomatik	
5.6.3	Immunsuppression	
5.6.4	Operative Reintervention	
5.7	„Outcome“-Parameter	
6.	Literatur	96
7.	Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen	120
8.	Verzeichnis der Abkürzungen, Einheiten und Symbole	122
9.	Dank	125
10.	Lebenslauf	126

1. Zusammenfassung

1.1 Deutschsprachig

Thema

Die Applikation von Morphin in den Subarachnoidalraum liefert bei vielen operativen Indikationen eine zuverlässige adäquate Analgesie. Im Rahmen einer posterioren lumbalen interkorporellen Fusions - Spondylodese erfahren die Patienten häufig stärkste postoperative Schmerzen, die schwierig zu behandeln sind. Da eine effektive Schmerztherapie die Morbiditätsrate verringert und der Durasack bei diesem Eingriff leicht zugänglich ist, stellt die intrathekale Verabreichung des Opioids hier ein elegantes Verfahren zur postoperativen Analgesie mit Erhalt der neurologischen Beurteilbarkeit dar.

In der vorgestellten Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von 0,4 mg intrathekalem Morphin nach durchgeführter PLIF-Spondylodese untersucht.

Methoden

Die vorliegende Arbeit war prospektiv, randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert angelegt und die 52 Studienteilnehmer wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Hinsichtlich der Allgemeinanästhesie, der Patientenüberwachung am Monitor und der Operation war ein gleich bleibender Standard gewährleistet. Vor Wundverschluss wurde den Patienten der Verumgruppe 0,4 mg Morphin und denen der Placebogruppe Kochsalzlösung unter Sicht in den Subarachnoidalraum injiziert. Alle Studienteilnehmer erhielten postoperativ eine PCA-Pumpe, über die sie sich bei Bedarf das Opioid Piritramid verabreichen konnten. Über einen Zeitraum von 20 Stunden nach dem Eingriff wurde das Schmerzverhalten beider Gruppen anhand der Visuellen Analogskala überwacht und der Analgetikabedarf in Form von Piritramid erfasst. Sowohl die Nebenwirkungen und Komplikationen als auch die „Outcome“-Parameter des angewendeten Verfahrens wurden dargestellt.

Ergebnisse

Die Applikation von 0,4 mg intrathekalem Morphin führte zu einer signifikanten Reduktion der postoperativen Schmerzen bei den Patienten der Verumgruppe, wobei die Methode mehr Einfluss auf die Linderung der Schmerzen in Ruhe als derer bei Bewegung zu haben schien.

Auch der zusätzliche postoperative Analgetikabedarf wurde durch die intrathekale Morphingabe signifikant reduziert.

Eine signifikant erhöhte Inzidenz von Nebenwirkungen in Form von Pruritus, Kopfschmerzen, Nausea und Emesis sowie einer Bradykardie konnte nicht nachgewiesen werden. Jedoch wurde eine, durch die Verabreichung von spinalem Morphin hervorgerufene, latente Atemdepression festgestellt, die aber klinisch nicht relevant war.

Peri- und postoperativen Komplikationen, welche ein Duraleck oder eine postpunktionelle Duralecksymptomatik, periphere neurologische Symptome unmittelbar nach der Operation als auch während des stationären Aufenthaltes, Wundheilungsstörungen und Infektionen sowie die Notwendigkeit einer operativen Reintervention beinhalteten, gingen nicht mit einer signifikant erhöhten Häufigkeit einher.

Auch die ermittelten „Outcome“-Parameter wie Dauer des Aufwachraumaufenthaltes, Wachstations-, Stations- und Krankenhausliegedauer wurden durch die Gabe von intrathekalem Morphin nicht signifikant beeinflusst.

Schlussfolgerungen

Insgesamt gesehen stellt die Applikation von 0,4 mg intrathekalem Morphin ein durchaus sinnvolles Verfahren zur Behandlung der postoperativen Schmerzen nach durchgeführter posteriorer lumbaler interkorporeller Fusions - Spondylodese dar und kann für zukünftige Eingriffe als effektive und einfach zu handhabende Routinemethode empfohlen werden.

Um das Risiko einer klinisch manifesten Atemdepression zu minimieren, wurde eine postoperative Überwachung der Studienteilnehmer auf der Intensivstation mit einer adäquaten Versorgung durch qualifizierte Pflegekräfte und einem ausreichenden Monitoring während des ersten Tages nach dem Eingriff gewährleistet.

Im Hinblick auf die geringe Inzidenz von Nebenwirkungen und Komplikationen kann von einer hohen Sicherheit des angewendeten Verfahrens ausgegangen werden.

1.2 Englischsprachig

Therapeutic effect of intrathecally administered morphine on postoperative pain after PLIF (posterior lumbar interbody fusion) - spondylodesis

Background

Regarding many operative indications, the administration of morphine into the subarachnoid space provides a reliable adequate analgesia. Within the scope of a posterior lumbar interbody fusion spondylodesis, patients often experience considerable postoperative pain that is difficult to treat. Since improved control of pain is known to reduce the incidence of morbidity and the dural sac is readily accessible during this intervention, intrathecal application of the opioid would be an elegant treatment for postoperative analgesia in this case, even with a possible examination of the present neurological status.

The present study was undertaken to evaluate the efficacy and safety of 0,4 mg of intrathecal morphine after PLIF-spondylodesis.

Methods

In the existing prospective, randomized, double-blind and placebo-controlled trial, the 52 participants were divided into two groups. Anaesthesia, monitoring and surgery were similar for all patients. Just before closing the wound, patients of the experimental group were injected 0,4 mg of morphine into the subarachnoid space under direct visualization and those of the control group similarly received a placebo of normal saline solution. Postoperatively, all participants of the study were connected to an on demand PCA-pump to provide additional necessary analgesia with the opioid piritramide. For 20 hours after surgery, the visual analog scale was used to assess pain levels of both groups and the analgesic requirement of piritramide was registered. Side-effects and complications as well as the outcome parameters of the applied method were described.

Results

Patients of the experimental group significantly experienced less postoperative pain but the administration of 0,4 mg of intrathecal morphine seemed to have more influence on pain relief at rest than on movement. Additional postoperative analgesic consumption was also significantly reduced by this treatment.

A significant higher incidence of side-effects such as pruritus, headache, nausea and vomiting as well as bradycardia could not be demonstrated. Though, there was a latent, but clinical not relevant respiratory depression caused by the application of spinal morphine.

Peri- and postoperative complications including a dural leakage or a resulting post puncture syndrome, peripheral neurologic symptoms after surgery and while staying on the ward, problems with wound healing and infections as well as the necessity of an operative reintervention were not marked by a significant higher frequency.

The administration of intrathecal morphine significantly did not influence the recorded outcome parameters such as duration of postanaesthetic care unit stay, intensive care unit stay, ward stay and length of hospitalization, too.

Conclusions

In summary, the application of 0,4 mg of intrathecal morphine can be considered as useful adjuvant for an efficacious postoperative pain control after posterior lumbar interbody fusion spondylodesis that is easy to handle and routinely recommended within the scope of further interventions.

To minimize the risk of a clinical manifest respiratory depression, postoperative observation of the participants of the study on the intensive care unit, including an adequate supply by qualified nursing staff and sufficient monitoring during the first day after surgery was ensured.

Concerning the low incidence of side-effects and complications, a high safety of the present treatment can be assumed.

2. Einleitung und Fragestellung

Eine akute postoperative Schmerzsymptomatik kann mit respiratorischen, kardialen und renalen Komplikationen sowie einer Immunsuppression und deliranten Zuständen einhergehen und bei unzureichender Analgesie auf lange Sicht betrachtet die Entwicklung eines chronischen Schmerzsyndroms mit funktioneller Beeinträchtigung begünstigen. Somit kann eine effektive postoperative Schmerztherapie einen möglichen Beitrag zur Senkung der Morbiditätsrate und Verbesserung der Patientenzufriedenheit in der postoperativen Phase leisten.

Patienten, die sich einer dorsalen Wirbelsäulenstabilisierung unterziehen müssen, erfahren aufgrund einer oftmals ausgeprägten Ausdehnung des Operationsgebietes über mehrere Segmente hinweg häufig stärkste postoperative Schmerzen, welche die Mobilisation nach der Operation beträchtlich einschränken können. Ihre Behandlung stellt eine hohe Anforderung an die beteiligten Ärzte dar, da viele der betroffenen Patienten bereits vor dem Eingriff einer chronischen Schmerztherapie zugeführt waren.

Die Gabe von intravenösen Analgetika in Form von Opioiden ist in diesem Fall oft unzureichend. Sie liefert zwar eine gute Analgesie in Ruhe aber nicht bei dynamischen Schmerzen und kann hämodynamische Veränderungen, Sedierung, Juckreiz, Übelkeit und Erbrechen als auch Obstipation und Harnretention verursachen oder eine Atemdepression hervorrufen.

Eine Therapie der postoperativen Schmerzen mit epidural verabreichten Medikamenten ist aufgrund der Eröffnung des Epiduralraumes während der dorsalen Repositionsspondylodese mit nicht vorhersagbarem Verlust der applizierten Analgetika in ihrer Wirkungsweise kaum berechenbar. Die Platzierung eines Periduralkatheters im Bereich des Wundgebietes erhöht zudem das Risiko einer dortigen postoperativen Infektion.

Bei der epiduralen Gabe von Schmerzmedikamenten ist der Wirkungseintritt wegen der notwendigen Diffusion der Analgetika zu ihrem spinalen Wirkort wesentlich verlängert. Um eine effektive Wirksamkeit zu erreichen sind somit auch höhere Dosierungen als beispielsweise bei der direkten intrathekalen Anwendung der verwendeten Medikamente notwendig.

Intrathekal oder epidural applizierte Lokalanästhetika sind wegen der fehlenden Beurteilbarkeit der postoperativen Neurologie aufgrund des möglichen Ausfalls der autonomen, sensorischen und motorischen Nervenfasern zur Schmerzbehandlung von operativer Seite her nicht erwünscht. Schmerzen in Ruhe als auch bei Bewegung werden durch sie, im Gegensatz zu den intravenös verabreichten Opioiden, jedoch weitaus besser reduziert.

Die Entdeckung der Opioidrezeptoren und der natürlich vorkommenden endogenen Opioide in Form von Enkephalinen, Endorphinen und Dynorphinen im zentralen Nervensystem eröffnete eine neue Ära der Schmerztherapie.

1973 konnten Pert et al. (115) erstmalig Opioidrezeptoren im Gehirn nachweisen und Lamotte et al. (90) belegten 1976 deren Vorkommen auf Rückenmarksebene. Im gleichen Jahr gelang es Yaksh et al. (164), durch eine direkte Applikation von Morphin in den spinalen Subarachnoidalraum, bei Ratten eine potente Analgesie hervorzurufen. Dabei schien das intrathekal verabreichte Analgetikum lokal über eine Bindung an prä- und postsynaptische Opioidrezeptoren in der Substantia gelatinosa des Rückenmarkhinterhorns sowie durch einen rostralen Transport in der Zerebrospinalflüssigkeit auch auf supraspinaler Ebene zu wirken. Spätere Studien (4, 114, 133) bestätigten diese Entdeckungen und die Tatsache, dass auch mehrmalige intrathekale Injektionen von Morphin keine Gewebeschädigungen im Bereich des Rückenmarkes hervorriefen (154, 161), veranlassten Wang et al. (155) 1979 erstmals zu deren klinischem Einsatz beim Menschen.

In einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie wurde dabei die intermittierende Bolusapplikation von 0,5 mg bis 1,0 mg intrathekalem Morphin zur Schmerztherapie bei 8 Patienten mit fortgeschrittenen Malignomen erfolgreich angewendet.

Seit dieser Zeit konnte die Effektivität von intrathekal verabreichtem Morphin zur Behandlung chronischer Schmerzen bei onkologischen und nicht onkologischen Patienten sowie bei einer Vielzahl von verschiedensten operativen Eingriffen gezeigt werden.

Dabei wurde die Anwendung der Methode insbesondere zur postoperativen Analgesie bei größeren Operationen im Bereich der Abdominal- und Unfallchirurgie, der Herz-Thorax-Chirurgie, der Gefäßchirurgie und der Neurochirurgie als auch auf dem Gebiet der Gynäkologie und Geburtshilfe, der Orthopädie, der Urologie und der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde beschrieben.

Von den in der Schmerztherapie etablierten Opioidanalgetika ist Morphin das am häufigsten verwendete und bislang auch das einzige Opioid, welches von der United States Food and Drug Administration zur intrathekalen Gabe zugelassen wurde (70).

Die nach der Verabreichung von Morphin in den Subarachnoidalraum resultierende analgetische Wirksamkeit ruft keine autonomen, sensorischen und motorischen Ausfallserscheinungen hervor und beinhaltet somit nicht das Risiko einer orthostatischen Hypotension oder einer motorischen Koordinationsstörung. Seine lange Wirkungsdauer nach einer einmaligen spinalen Injektion liegt bei 18 bis 24 Stunden.

Aus der beschriebenen Studienlage wird ersichtlich, dass die intrathekale Applikation von Morphin bei Patienten, die sich einer dorsalen Wirbelsäulenstabilisierung unterziehen müssen, ein elegantes Verfahren zur postoperativen Schmerztherapie darstellen könnte. Da der Durasack bei diesem Eingriff freigelegt wird und leicht zugänglich ist, kann die Verabreichung des Analgetikums durch den Operateur unter Sicht im lumbalen Bereich kurz vor Wundverschluss erfolgen.

Bislang existieren nur wenige Studien, die sich mit der Applikation von intrathekalem Morphin zur postoperativen Analgesie im Rahmen von dorsalen Repositionsspondylodesen beim Erwachsenen beschäftigen.

Die Methode wurde erstmals 1985 durch O'Neill et al. (108) bei Operationen an der Lendenwirbelsäule angewendet.

In einer prospektiven, randomisierten und doppelblinden Studie wurden 24 Patienten, die am Ende der Operation 1 mg Morphin in den Subarachnoidalraum injiziert bekamen, einer Kontrollgruppe von 22 Patienten, die keine Injektion erhielten, gegenübergestellt. Die beiden Gruppen konnten alle 4 bis 6 Stunden postoperativ bei Bedarf Papaveretum 15 bis 20 mg i.m. verlangen und wurden insbesondere hinsichtlich des postoperativen Schmerzverhaltens in Ruhe und beim Drehen im Bett sowie dem Auftreten von Nebenwirkungen in Form von Hypotension, Pruritus, Nausea, Emesis, Harnretention und Atemdepression miteinander verglichen.

Obwohl O'Neill et al. ein gutes Resultat in Bezug auf den postoperativen schmerztherapeutischen Effekt von intrathekal appliziertem Morphin und dessen Nebenwirkungen erhielten, befürworteten sie vor der allgemeinen Einführung der neuen

Methode die Durchführung weiterer Studien, um mehr Erfahrung zu sammeln und um deren Sicherheit und Wirksamkeit auch über lange Sicht beurteilen zu können.

Ein Jahr später kritisierten Blacklock et al. (13) die Anwendung von spinalem Morphin zur postoperativen Schmerztherapie bei beschriebener Indikation.

Eine in ihrer Arbeit nachgewiesene erhöhte Inzidenz von Nebenwirkungen in Form von Pruritus und Harnretention als auch eine kurze Analgesiedauer und ein konsekutiver Reboundeffekt im Hinblick auf die postoperativen Schmerzen wiesen nicht auf eine entscheidende Verbesserung des Patientenkomforts nach dem Eingriff hin.

In der mit kleinem Patientenkollektiv durchgeführten Studie, die prospektiv und randomisiert angelegt war, bekamen 5 Patienten analog zu O'Neill et al. (108) kurz vor Wundverschluss 1 mg Morphin intrathekal durch Barbotage appliziert und wurden mit einer Kontrollgruppe von 10 Patienten ohne Injektion verglichen. Alle Studienteilnehmer konnten sich nach der Operation bei sehr starken Schmerzen Opioid- bzw. Nichtopioidanalgetika per os oder i.m. verlangen.

Johnson et al. (70) untersuchten 1989 in einer prospektiven und randomisierten Arbeit die Wirksamkeit von kontinuierlich epidural zugeführtem Morphin und einer Einmalgabe des Opioids in den Subarachnoidalraum bezüglich ihrer postoperativen Analgesie nach durchgeführter Fusionsoperation an der Lendenwirbelsäule.

Dabei erhielten 14 Patienten vor Operationsende einen 10 mg Morphinbolus über einen Epiduralkatheter, gefolgt von einer postoperativen kontinuierlichen Morphininfusion mit einer Laufgeschwindigkeit von 0,5 mg/h. Zusätzlich stand den Studienteilnehmern eine i.v. PCA-Pumpe zur Verfügung, über die sie sich bei Bedarf alle 15 Minuten einen Bolus von 1 mg des Opioids verlangen konnten.

Bei 17 Patienten wurde am Ende der Operation die einmalige intrathekale Verabreichung von 1,5 mg bis 2,5 mg Morphin vorgenommen. Die verwendete Dosis wählten die Autoren in Abhängigkeit vom Körpergewicht. Außerdem wurde bei diesen Studienteilnehmern zur ergänzenden Schmerztherapie ebenfalls die PCA-Pumpe angeschlossen.

Die Kontrollgruppe, bestehend aus 15 Patienten, konnte sich nach dem Eingriff ebenso über die PCA-Pumpe alle 15 Minuten einen 1 mg Morphinbolus injizieren. Zuvor erfolgte in dieser Gruppe jedoch eine schmerzadaptierte Titration mit dem Opioid im Aufwachraum.

In Anlehnung an ihre Ergebnisse schlussfolgerten Johnson et al., dass die kontinuierliche epidurale Morphingabe eine gute postoperative Analgesie lieferte. Im Gegensatz dazu brachte

eine Einmaldosis von intrathekalem Morphin keinen Vorteil gegenüber der alleinigen Schmerztherapie mit der PCA-Pumpe. Die Nebenwirkungen der rückenmarksnahen Techniken in Form von Pruritus und Nausea waren in beiden Gruppen gleich. Harnretention wurde bei der intrathekalen Morphinapplikation, Sedierung in der Kontrollgruppe häufiger beobachtet. Eine Atemdepression trat in keinem Fall auf.

Aufgrund der gegensätzlichen Studienlage hinsichtlich der Anwendung von intrathekal appliziertem Morphin zur postoperativen Schmerztherapie nach dorsaler Wirbelsäulenstabilisierung sahen Ross et al. (123) 1991 die Notwendigkeit zur genaueren Untersuchung dieses Verfahrens.

In einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden und erstmals auch placebokontrollierten Studie, an der insgesamt 56 Patienten teilnahmen, wurde die Effektivität von 0 mg, 0,125 mg, 0,25 mg und 0,5 mg spinalem Morphin gegenübergestellt.

Dabei wurde die Studienlösung kurz vor Wundverschluss in den Subarachnoidalraum injiziert. Eine zusätzliche postoperative Analgetikagabe orientierte sich an den von den Studienteilnehmern nach der Operation angegebenen Schmerzwerten auf einer Visuellen Analogskala, die von 0 bis 10 reichte. Bei einem VAS-Wert zwischen 0 und 3 erhielten die Patienten keine weitere Schmerzmedikation. Schmerzstärken zwischen 3 und 5 wurden mit 0,05 mg/kg KG, zwischen 5 und 8 mit 0,1 mg/kg KG und größer als 8 mit 0,15 mg/kg KG Morphin s.c. alle 3 Stunden, wenn erwünscht, therapiert.

Ross et al. konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass die intrathekale Verabreichung von Morphin eine dosisabhängige Analgesie erbrachte, wobei 0,25 mg und 0,5 mg des Opioids die besten Ergebnisse lieferten. Nebenwirkungen wie Fieber, Sedierung, Pruritus, Nausea, Obstipation und Harnretention traten bei den mit Verum behandelten Patienten und in der Kontrollgruppe gleich häufig auf. Eine Atemdepression wurde nicht beobachtet.

Im Vergleich zu den vorhergehenden Arbeiten wurde die untersuchte Methode zur Reduktion postoperativer Schmerzen von den Autoren im Hinblick auf eine verbesserte Patientenversorgung nach dorsaler Repositionsspondylodese empfohlen. Außerdem verglichen Ross et al. die Morphingruppen erstmals mit einer Placebogruppe, bei der die gleiche Vorgehensweise wie in den Verumgruppen, jedoch ohne Applikation eines wirksamen Medikamentes, erfolgte. Auch die erstmalige Verwendung wesentlich geringerer Opioiddosen als in den früheren Studien war hier Fokus der Untersuchung.

Seit der Einführung der intrathekalen Morphinapplikation beim Menschen wurde deren Gebrauch häufig aufgrund eines vermehrten Auftretens von opioidassoziierten Nebenwirkungen wie Sedierung, Pruritus, Nausea, Emesis, Harnretention und insbesondere Atemdepression limitiert und immer wieder in Frage gestellt. Die angewendeten hohen Analgetikadosen schienen daran maßgeblich beteiligt zu sein, was eine Reihe von Autoren dazu veranlasste, sich mit der dosisabhängigen Pharmakologie von intrathekalem Morphin zu beschäftigen. Im Laufe der Jahre konnte so in einer großen Anzahl von Studien bei verschiedenen Indikationen gezeigt werden, dass spinales Morphin in niedrigen Dosierungen eine ebenso gute analgetische Potenz unter einer bedeutend geringeren Inzidenz von Nebenwirkungen, aufwies (1, 6, 67, 78, 127, 166). Diese Erkenntnisse erweckten wiederum ein erneutes Interesse an der Schmerztherapie mit intrathekalen Opioiden.

Aus dem Gesagten wird deutlich, dass die Gabe kleinerer Morphindosen zur Vermeidung unerwünschter Nebeneffekte möglicherweise auch bei Operationen an der Wirbelsäule zu bevorzugen ist.

1993 verglichen Bernard et al. (11) bei 24 Patienten, die sich einer Skoliosekorrektur unterziehen mussten, in einer prospektiven, randomisierten und doppelblinden Arbeit zwei verschiedene Methoden der postoperativen Schmerztherapie miteinander.

Vor Operationsende erhielten die Studienteilnehmer entweder eine systemische Analgesie in Form einer kontinuierlichen i.v. Infusion mit Clonidin 0,3 µg/kg/h und niedrig dosiertem Fentanyl 25 µg/h (nach einer initialen Auftitrierung von Clonidin mit 2,5 µg/kg über die erste Stunde) oder eine Einmaldosis von 0,3 mg intrathekalem Morphin in Kombination mit einer Kochsalzlösung per infusionem. Die Patienten konnten bei starken postoperativen Schmerzen zusätzlich Ketoprofen 100 mg i.v. verlangen. Eine Kontrollgruppe wurde nicht untersucht.

Die Ergebnisse der Studie lieferten bei beiden schmerztherapeutischen Verfahren eine ähnlich gute analgetische Wirkung. Allerdings mussten die Patienten der Clonidin-Fentanyl-Gruppe mit Sedierung und moderater Hypotension rechnen, während bei den Patienten der Morphingruppe trotz niedriger Dosierung des Opioids eine erhöhte Inzidenz von Pruritus und Atemdepression zu beobachten war.

France et al. (47) untersuchten 1997 die Wirksamkeit und Sicherheit von intrathekalem Morphin in einem Patientenkollektiv, bei dem eine posterolaterale lumbale interkorporelle Fusions - Spondylodese durchgeführt wurde.

Die insgesamt 68 Studienteilnehmer wurden in zwei Gruppen aufgeteilt, wobei 42 Patienten eine Morphindosis von 0,011 mg/kg KG vor Wundverschluss in den Durasack appliziert bekamen und 26 Patienten eine Placeboinjektion in Form einer Kochsalzlösung erhielten. Da sich die verwendete Analgetikadosis am Körpergewicht der Patienten orientierte, wurde eine auf das Durchschnittsgewicht der Verumgruppe bezogene durchschnittliche Morphinmenge von 0,91 mg mit einer großen Spannweite (0,4 mg bis 1,2 mg) verwendet. Alle Patienten erhielten nach der Operation eine PCA-Pumpe, über die sie sich bei Bedarf außerhalb der Sperrzeit einen Morphinbolus von 1 mg verabreichen konnten.

Die Autoren wiesen in ihrer prospektiv, randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert angelegten Studie nach, dass die Verabreichung von intrathekalem Morphin ein effektives und sicheres Adjuvans zur Schmerzreduktion in der frühen postoperativen Phase darstellte. Allerdings wurde die Methode nicht als Ersatz für andere Formen der postoperativen Analgesie empfohlen, da Nebenwirkungen in Form von Pruritus und einer moderaten Atemdepression auftraten.

1999 initiierten Boezaart et al. (14) eine prospektive, randomisierte und doppelblinde Studie, um die optimale Dosis von intrathekalem Morphin zur Behandlung früher postoperativer Schmerzen nach dorsaler Wirbelsäulenstabilisierung zu bestimmen. Dabei wurden insbesondere die analgetische Wirksamkeit und eventuell auftretende Komplikationen gegeneinander abgewogen.

Am Ende der Operation erfolgte bei den Studienteilnehmern die intrathekale Injektion von 0,2 mg, 0,3 mg oder 0,4 mg Morphin. Eine Placebogruppe als Kontrolle wurde nicht eingeschlossen. Als ergänzende Schmerztherapie erhielten die 60 Patienten, welche in drei gleich große Gruppen eingeteilt waren, bei Bedarf Diclofenac 75 mg i.m. alle 12 Stunden. War diese Behandlung nicht effektiv, so wurde ihnen zusätzlich Pethidin verabreicht.

Die Ergebnisse dieser Arbeit deuteten darauf hin, dass 0,2 mg intrathekales Morphin ohne zusätzliche Schmerzmedikation nicht ausreichten, um eine adäquate Analgesie nach dem Wirbelsäuleneingriff zu gewährleisten. Bei den Patienten, die 0,3 mg bzw. 0,4 mg des Opioids appliziert bekamen, konnte eine gute Schmerzreduktion beobachtet werden. Allerdings bestand bei den Studienteilnehmern mit der höheren Dosierung ein größeres Risiko bezüglich des Auftretens von Atemdepression, was in den anderen Gruppen nicht der Fall war. Pruritus und Nausea kamen in allen drei Patientenkollektiven gleich häufig vor.

Aus diesen Daten folgerten Boezaart et al., dass die Verwendung von 0,3 mg intrathekalem Morphin die optimale Dosierung zur Behandlung postoperativer Schmerzen nach dorsaler Repositionsspondylodese zu sein schien.

Mit ihrer prospektiven und randomisierten Studie konnten Urban et al. (147) 2002 nachweisen, dass sich durch relativ hoch dosierte spinale Morphingaben, die sich wiederum auf das Körpergewicht der Studienpatienten bezogen, eine verlässliche Schmerztherapie nach durchgeführter Fusionsoperation an der Wirbelsäule ohne schwerwiegende Nebenwirkungen erzielen ließ.

Dabei wurden 19 bzw. 23 Patienten, die vor Beendigung der Operation 10 µg/kg KG bzw. 20 µg/kg KG Morphin in den Subarachnoidalraum injiziert bekamen, untereinander verglichen und einer Kontrollgruppe von 23 Patienten, die keine Injektion erhielten, gegenübergestellt. Bei einem Durchschnittsgewicht der Patienten der Verumgruppen von 70 kg betrugen die applizierten Opioidmengen umgerechnet durchschnittlich 0,7 mg bzw. 1,4 mg.

Zum Zeitpunkt der ersten Schmerzwahrnehmung nach der Operation erhielten alle Studienteilnehmer eine PCA-Pumpe, über die sie mit einer kontinuierlichen Morphininfusion versorgt wurden. Außerdem konnten sich die Patienten bei Bedarf darüber zusätzliche Boli des Analgetikums verabreichen. Sowohl die Infusion als auch die Bolusmenge wurden so angepasst, dass der angegebene Schmerzwert der Patienten auf einer Visuellen Analogskala, die von 0 bis 10 reichte, bei 3 lag.

In Bezug auf eine suffiziente postoperative Analgesie erbrachte die Anwendung von 20 µg/kg KG intrathekalem Morphin die besten schmerztherapeutischen Effekte. Pruritus kam in den behandelten Gruppen häufiger vor als in der Kontrollgruppe. Für Sedierung, Nausea und Emesis zeigten sich keine Unterschiede, eine Atemdepression wurde nicht nachgewiesen.

Die aktuellste Studie hinsichtlich der Wirksamkeit von intrathekal appliziertem Morphin zur postoperativen Schmerztherapie im Rahmen von dorsalen Repositionsspondylodese beim Erwachsenen wurde 2003 von Techanivate et al. (139) veröffentlicht.

In dieser Arbeit, die prospektiv, randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert angelegt war, wurden 20 Patienten, die 0,3 mg intrathekales Morphin kurz vor Wundverschluss injiziert bekamen, mit einer gleich großen Placebogruppe, welche lediglich Kochsalzlösung erhielt, verglichen. Alle Studienteilnehmer wurden direkt nach der Operation an eine PCA-Pumpe angeschlossen, über die sie sich bei Bedarf alle 6 Minuten einen Morphinbolus von 1 mg verabreichen konnten. Dabei wurde diese Analgetikamenge über den gesamten

Studienzeitraum so angeglichen, dass sich das Schmerzniveau der Patienten auf einer Visuellen Analogskala von 0 bis 10 konstant bei 3 hielt.

Techanivate et al. konnten in ihrer Studie nachweisen, dass 0,3 mg spinale Morphin in Kombination mit einer PCA-Pumpe des Opioids nach dorsaler Wirbelsäulenstabilisierung eine bessere Schmerzreduktion erbrachte als die alleinige „Patienten kontrollierte Analgesie“ mit Morphin. Während Sedierung, Nausea und Emesis zwischen der Verum- und der Placebogruppe keine Unterschiede aufwiesen, so war das Auftreten von Pruritus in der Morphingruppe erhöht. Eine Atemdepression wurde nicht beobachtet.

Aus der beschriebenen Studienlage bezüglich der Anwendung von intrathekal appliziertem Morphin zur postoperativen Schmerztherapie nach dorsaler Wirbelsäulenstabilisierung wird ersichtlich, dass die Gabe hoher Dosierungen offensichtlich keinen großen schmerztherapeutischen Vorteil gegenüber den niedrigen Morphindosierungen hat und somit verlassen werden sollte.

Die in verschiedenen Studien, wie denen von France et al. (47) und Urban et al. (147), immer wieder verwendeten Morphindosierungen, die sich am Körpergewicht der Patienten orientieren, sind kritisch zu bewerten, da der entsprechende Verteilungsraum des Analgetikums von Spinalkanal und Liquorvolumen nicht linear mit dem Körpergewicht korreliert (38) und somit unterschiedliche effektive Dosierungen innerhalb der einzelnen Gruppen gewählt wurden. Eine Standarddosierung unabhängig vom Körpergewicht der Patienten, wie in den anderen Arbeiten beschrieben, ist aus anatomisch physiologischer Sicht zur Vergleichbarkeit der Studiengruppen daher unbedingt einer körperlsgewichtsadaptierten Morphindosierung zu bevorzugen.

Studien zur Dosisfindung wurden bereits von Ross et al. (123) 1991 und Boezaart et al. (14) 1999 publiziert. Während in der Arbeit von Ross et al. die Verumgruppen einer Placebogruppe gegenübergestellt wurden, erfolgte bei Boezaart et al. keine Beurteilung der effektiven Dosierungen von 0,3 mg und 0,4 mg spinalem Morphin gegen eine Kontrollgruppe.

Techanivate et al. (139) verglichen 2003 erstmals ein Patientenkollektiv, welches 0,3 mg intrathekales Morphin appliziert bekam, mit Studienteilnehmern ohne Injektion des Opioids. Eine Bewertung der Dosierung von 0,4 mg intrathekalem Morphin in einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden und placebokontrollierten Studie in Verbindung mit einer

gezielten Analyse von antizipierten, verfahrensabhängigen Nebenwirkungen ist bislang noch nicht erfolgt. Diese Lücke sollte nun anhand der hier vorgestellten Studie geschlossen werden, wobei insbesondere folgende Fragestellungen zu beantworten waren:

- Inwieweit unterscheiden sich die Morphin- und die Placebogruppe im Hinblick auf die postoperative Schmerzintensität und den zusätzlichen Analgetikabedarf ?
- Gibt es zwischen den beiden Patientenkollektiven Unterschiede bezüglich der beobachteten Nebenwirkungen, insbesondere dem Auftreten einer Atemdepression ?
- Inwiefern spielen peri- und postoperative Komplikationen im Rahmen des angewendeten Verfahrens eine Rolle ?
- Beeinflusst die intrathekale Morphinapplikation wesentlich die ermittelten „Outcome“-Parameter ?

3. Patientengut und Methodik

3.1 Patientenkollektiv

Die vorliegenden Daten wurden von Patienten erhoben, die sich im Zeitraum vom 5. August 2002 bis zum 14. Mai 2004 einer elektiven posterioren lumbalen interkorporellen Fusions - Spondylodese (PLIF-Spondylodese) in der Klinik für Orthopädie am Universitätsklinikum des Saarlandes unterziehen mussten. Überwiegend degenerative Erkrankungsprozesse an der Wirbelsäule waren die Indikation für eine dorsale Repositionsspondylodese über ein bis drei Segmente.

Weitere Einschlusskriterien der Patienten, die den Risikogruppen der American Society of Anesthesiologists (ASA) I bis III angehörten, waren ein Alter über 18 Jahre und die schriftliche Einwilligung in die Studie.

Als Ausschlusskriterien wurden neben Schwangerschaft und Stillzeit eine Diclofenacallergie, neurologische Erkrankungen, Paresen und Lähmungen an den unteren Extremitäten, eine vorbestehende Opioiddauermedikation sowie eine Morphinallergie definiert.

3.2 Studienablauf

Nach Befürwortung des Studienprotokolls durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer des Saarlandes wurden insgesamt 52 Patienten in die Studie aufgenommen. Diese war prospektiv, randomisiert, doppelblind und placebokontrolliert angelegt, wobei die Randomisierung in einem Verhältnis von 1:1 auf die Verum- und Placebogruppe erfolgte.

Der jeweilige Untersuchungszeitraum umfasste den Beginn der anästhesiologischen Maßnahmen am Patienten im Operationsvorbereitungsraum bis 20 Stunden nach der Ausschleusung in den Aufwachraum.

Am Tag vor der Operation wurde allen Patienten anhand eines Informationsbogens und mittels mündlicher Aufklärung der Ablauf der Studie ausführlich erläutert und die schriftliche Einverständniserklärung eingeholt. Neben den demographischen Daten wie Alter, Gewicht

und Größe wurde die Anzahl und Lokalisation der durch die PLIF-Spondylodese versteiften Wirbelsäulensegmente erfasst.

Als Prämedikation erhielten die Patienten standardisiert 5 mg Nitrazepam (Mogadan[®]) per os am Vorabend des Operationstages und 7,5 mg Midazolam (Dormicum[®]) per os am darauf folgenden Morgen, 30 bis 60 Minuten vor Einschleusung in den Operationssaal.

Die Randomisierung der Studienteilnehmer in eine der beiden Studiengruppen mittels Losverfahren erfolgte am Operationsmorgen.

Im Anästhesievorbereitungsraum bekamen alle Patienten zwei großlumige venöse Zugänge gelegt, über die jeweils eine Vollelektrolytlösung infundiert wurde. Zur invasiven Messung des arteriellen Blutdruckes erfolgte die Kanülierung der A. radialis. Die weitere kontinuierliche Kreislaufüberwachung wurde standardgemäß mit EKG-Ableitung und pulsoxymetrisch gemessener Sauerstoffsättigung (SpO₂) durchgeführt.

Die Dokumentation der Intensität der von den Patienten empfundenen Rückenschmerzen wurde zu jedem definierten Zeitpunkt mit der Visuellen Analogskala (VAS) vorgenommen. Bei der Visuellen Analogskala handelt es sich um eine numerische Skala, die von 0 bis 100 reicht, wobei der Zahl 0 „keine Schmerzen“ und der Zahl 100 „die subjektiv vom Patienten am stärksten vorstellbaren Schmerzen“ zugeordnet sind. In diesem Zahlenintervall soll der Patient seine empfundene Schmerzintensität angeben, womit für den außen stehenden Betrachter eine weitgehende Objektivierung der subjektiv empfundenen Schmerzstärke möglich wird (33).

Alle Patienten wurden aufgefordert, in Ruhe, d.h. bei ausgestreckten Beinen, als auch beim Anwinkeln der Beine, ihre in diesem Moment auftretenden Rückenschmerzen mittels VAS einzuordnen.

Im Anschluss an die Präoxygenierung erfolgte die standardisierte Narkoseeinleitung mit Fentanyl 2 µg/kg KG, Propofol 2-3 mg/kg KG, Atracurium (Tracrium[®]) 2,5 mg und Succinylcholin 1,5 mg/kg KG. Die Narkose wurde mit dem kurzwirksamen Opioid Remifentanyl (Ultiva[®]), dem volatilen Anästhetikum Isofluran und Atracurium (Tracrium[®]) zur Muskelrelaxation aufrechterhalten.

Auf die operative Vorgehensweise bei der posterioren lumbalen interkorporellen Fusions - Spondylodese wird in Kapitel 3.4 eingegangen. Bei allen Eingriffen war dasselbe Operationsteam involviert und somit ein gleich bleibender operativer Standard gewährleistet.

Die gegen Ende der Operation intrathekal injizierte Studienlösung wurde jeweils kurz vor Wundverschluß durch eine Anästhesiefachpflegekraft nach dem Randomisierungsprotokoll hergestellt und mit der Aufschrift „Studienlösung“ versehen. Dabei handelte es sich entweder um eine Lösung, in der 10 mg Morphin (MSI Mundipharma Injektionslösung[®]) in 100 ml NaCl 0,9 % gelöst waren (entsprechend 0,1 mg Morphin/ml Kochsalzlösung) oder um 100 ml NaCl 0,9 % als isotone Kochsalzlösung. Von dieser Studienlösung instillierte der Operateur steril und unter Sicht nach Aspiration von Liquor 4 ml in den Durasack (entsprechend 0,4 mg Morphin in 4 ml Kochsalzlösung oder 4 ml Kochsalzlösung als Placebo), wobei die Punktion der Dura mater mit einer 27 Gauge dünnen Pencil-Point Spinalkanüle (Pencan[®], Fa. Braun) vorgenommen wurde.

Als zusätzliche Analgesie für die postoperative Phase erhielt jeder Patient kurz vor Narkoseausleitung das nicht steroidale Analgetikum Metamizol (Novalgin[®]) 2,5 g i.v. in Form einer Kurzinfusion.

Nach der Extubation wurden alle Patienten in den Aufwachraum (AWR) gebracht, wo die weitere Überwachung der Kreislaufparameter erfolgte. Alle Studienteilnehmer erhielten dort sofort eine PCA-Pumpe zur „Patienten kontrollierten Analgesie“ (PCA-Pacom, Injectomat cp-PS[®], Fa. Fresenius), die diesen auch während des weiteren Studienzeitraumes zur Verfügung stand. Die Perfusorspritze der Pumpe enthielt das Opioid Piritramid (Dipidolor[®]) und bot jedem Patienten die Möglichkeit, eventuell auftretende Schmerzen mit dem Abruf von Piritramid-Boli zu behandeln. Der Bolus der PCA-Pumpe wurde mit 3 mg eingestellt. Zur Vermeidung von Überdosierungen wurde die Pumpe nach jeder Anforderung des Analgetikums für jeweils 10 Minuten gesperrt.

Im Fall von sehr starken postoperativen Schmerzen bei den Studienteilnehmern, die sich auf die schrittweise und zehnminütlich erfolgende Verabreichung des Opioids über die PCA-Pumpe nicht wesentlich besserten, hatten diese im Aufwachraum die Möglichkeit, Piritramid in Form von titrierten Boli „aus der Hand“ zum Aufsättigen zu verlangen. Die injizierte Bolusmenge betrug hierbei 5 mg.

Zur kombinierten Schmerztherapie wurde allen Patienten neben der PCA-Pumpe jeweils 4 bzw. 16 Stunden nach der Operation Diclofenac supp. (Voltaren[®]) 100 mg verabreicht. Die Patienten erhielten während der gesamten Studiendauer keine weiteren Analgetika.

3.3 Messparameter

Es wurden Beginn und Ende der Operation, der Zeitpunkt der Instillation der Studienlösung, Beginn und Ende des Aufwachraumaufenthaltes sowie die Menge der gegebenen Piritramid-Boli zum Aufsättigen im Aufwachraum erfasst.

Weiterhin wurde die Intensität der Rückenschmerzen in Ruhe als auch beim Anwinkeln der Beine mit Hilfe der VAS vor Narkoseeinleitung und 30 Minuten, 4, 8, 12, 16 und 20 Stunden nach Beginn des Aufwachraumaufenthaltes dokumentiert. Zu diesen Zeitpunkten erfolgte außerdem eine Messung der aktuellen Sauerstoffsättigung in % mit entsprechender Registrierung der Sauerstoffinsufflation über die Nase in l/min sowie die Erfassung des kumulativen Verbrauches von Piritramid über die PCA-Pumpe in mg. Zur Bestimmung von pO_2 in mmHg, pCO_2 in mmHg, pH, BE in mmol/l, HCO_3^- in mmol/l und Hb in g/dl wurde vor Narkoseeinleitung unter Raumluft (Ausgangswerte) und nach 30 Minuten im Aufwachraum als auch 4 und 16 Stunden postoperativ eine arterielle Blutgasanalyse durchgeführt (0,5 ml Blutentnahme über die Arterienkanüle).

Um einen postoperativen Durchschnittsschmerzwert zu erhalten, wurde der „Durchschnitts-VAS“ als Quotient aus der Summe der nach der Operation ermittelten VAS-Werte und ihrer Anzahl jeweils für Bedingungen in Ruhe und beim Anwinkeln der Beine errechnet.

Der individuelle Piritramidverbrauch als Summe aus der Menge der gegebenen Piritramid-Boli zum Aufsättigen im Aufwachraum und dem kumulativen Verbrauch des Analgetikums über die PCA-Pumpe wurde vor der weiteren Auswertung auf das entsprechende Körpergewicht der Patienten bezogen. Auch der vierstündliche Piritramidverbrauch pro Kilogramm Körpergewicht in den Intervallabständen zwischen den definierten Messzeitpunkten wurde bestimmt.

Im Hinblick auf die arteriellen Blutgasanalysen wurden die Veränderungen des pCO_2 nach der Operation zum Ausgangswert vor der Operation als Kohlendioxidpartialdruckdifferenz (pCO_2 post OP – pCO_2 prä OP) errechnet.

Über den gesamten postoperativen Untersuchungszeitraum von 20 Stunden nach der Operation wurden sämtliche der eventuell auf die Gabe von MSI Mundipharma Injektionslösung[®] zurückzuführenden Nebenwirkungen wie das Auftreten von Pruritus, Kopfschmerzen, Nausea, Emesis, Bradykardie und Atemdepression mit Uhrzeit erfasst.

Ebenso wurde der Einsatz weiterer Medikamente mit Uhrzeit registriert. Darunter fielen Antiallergika (Antihistaminika, z.B. Clemastin (Tavegil[®])), antiemetisch wirksame Medikamente (Metoclopramid (Paspertin[®]), Dimenhydrinat (Vomex[®]), Ondansetron (Zofran[®]), Dolasetron (Anemet[®]), Dexamethason (Fortecortin[®]), Droperidol (Dehydrobenzperidol=DHB[®])), Atropin (Atropinsulfat[®]) und Naloxon (Narcanti[®]) als Antidot bei Opiatüberdosierung mit opioidinduzierter Atemdepression.

Die Analyse von (post)operativen Komplikationen im Rahmen der mit Morphin bzw. Placebo durchgeführten intrathekalen Instillation sollte zur Beurteilung der Sicherheit des angewendeten Verfahrens dienen.

So wurden ein durch den Orthopäden operativ verursachtes Duraleck während der PLIF-Spondylodese als auch das Auftreten von peripheren neurologischen Symptomen unmittelbar nach der Operation wie Störung der Motorik, der Sensibilität, der Reflexe, des Muskeltonus und der Koordination evaluiert. Außerdem wurde auf Symptome eines postpunktionellen Duralecks wie postspinale Kopfschmerzen, Entstehung eines Liquorkissens oder das Auftreten von meningealen Reizzuständen geachtet.

Auch Komplikationen, die mit der intrathekalen Injektion der Studienlösung nicht in einen ursächlichen Zusammenhang gebracht werden konnten, wurden ausgewertet. Dazu gehörten Wundheilungsstörungen und Infektionen, die eine antibiotische Therapie erforderlich machten. Hierbei wurden vor allem oberflächliche bzw. tiefe Wundinfektionen, Sepsis, Atemwegsinfekte, Infekte des Urogenitaltraktes, unspezifische Entzündungszeichen (Fieber, Leukozytose, hohes CRP) und sonstige Infektionen differenziert. Weiterhin dokumentiert wurden periphere neurologische Symptome, die erst während des stationären Aufenthaltes und nicht unmittelbar postoperativ auftraten sowie die Notwendigkeit einer operativen Reintervention aus verschiedenen Gründen.

Die so genannten „Outcome“-Parameter wie Wachstations-, Stations- und Krankenhausliegedauer wurden ebenfalls ermittelt und die im Rahmen des Eingriffs insgesamt benötigten Blut- und Plasmakonserven als auch die Verwendung automatisch gewaschener Erythrozytenkonzentrate (AGEK) registriert. Ebenso wurde das Ziel der

Entlassung der Patienten, nämlich nach Hause oder in eine Anschlußheilbehandlung bzw. ihre mögliche Verlegung außerhalb der orthopädischen Klinik oder in ein Zweitkrankenhaus erfasst.

Da eine frühzeitige, weitgehend selbständige Mobilisation der Patienten nach der Operation möglicherweise wesentlich durch die postoperative Schmerztherapie beeinflusst werden kann, wurde auch der Zeitpunkt des ersten eigenständigen Fortbewegens der Patienten auf Stationsebene ermittelt.

3.4 Operative Vorgehensweise

Bei der posterioren lumbalen interkorporellen Fusions - Spondylodese (PLIF-Spondylodese) handelt es sich um ein Operationsverfahren an der Wirbelsäule, bei dem über einen dorsalen Zugang die Stabilität pathologisch veränderter Segmente der Lendenwirbelsäule als auch des lumbosakralen Übergangs wieder hergestellt, und damit auch die Behandlung einer resultierenden chronischen Schmerzsymptomatik sowie eventuell vorhandener neurologischer Ausfallerscheinungen ermöglicht wird. Im Einzelnen stehen bei der Operation die Dekompression eingengter neuronaler Strukturen des Spinalkanals, ein Ersatz der Disci intervertebrales durch Metall- oder Kunststoffkäfige sowie die Implantation eines Fixateur interne zur Reposition und Fusion des betroffenen Wirbelsäulenabschnittes im Vordergrund.

Als Indikationen für die Durchführung einer PLIF-Spondylodese gelten Wirbelsäulendeformitäten in Form einer Skoliose oder Kyphose, eine chronisch lumbale Instabilität basierend auf einer kongenitalen Spondylolyse, einer dysplastischen Spondylolisthesis, einer Pseudospondylolisthesis oder einem degenerativen Bandscheibenleiden als auch das Vorhandensein einer lumbalen Spinalkanalstenose mit möglicherweise vorliegender Claudicatio spinalis. Ebenso können Komplikationen aufgrund eines vorangegangenen Wirbelsäuleneingriffes beispielsweise als Postnukleotomie- bzw. Postlaminektomiesyndrom, einer Pseudarthrosenbildung, Restenosierung oder einer Implantatlockerung bzw. eines Implantatbruches die Revision in Form einer Fusionsoperation notwendig machen.

Die Studienpatienten wiesen einzelne oder mehrere der genannten Diagnosen auf, wobei es sich größtenteils um degenerative Erkrankungsprozesse an der Wirbelsäule handelte.

Im Folgenden soll nun näher auf die operative Vorgehensweise bei der posterioren lumbalen interkorporellen Fusions - Spondylodese eingegangen werden.

Nach der unter Studienbedingungen durchgeführten Einleitung der Intubationsnarkose, wie in Kapitel 3.2 beschrieben, wurden die Patienten in den Operationssaal eingeschleust, wo deren Umlagerung auf den Operationstisch erfolgte.

Die Patienten befanden sich während der gesamten Operationsdauer in Bauchlage, welche durch die Verwendung der Schaumstoff-Wilsonbank für den Wirbelsäuleneingriff optimiert wurde. Der Kopf wurde in einem speziellen Gelkissen, die Arme auf seitlichen Armstützen gelagert. Die Unterschenkel und Füße wurden mit einem Kissen abgepolstert.

Nach dem Einrichten des ISO-C-3D-Bildwändlers und einer mehrfachen Hautdesinfektion des Operationsfeldes sowie dessen steriler Tuchabdeckung wurde im Anschluss an die Höhenlokalisation des zu operierenden Wirbelsäulenabschnittes ein längs verlaufender medianer Hautschnitt über den Processus spinosi der unteren Lendenwirbelsäule und je nach Ausdehnung der Operation des lumbosakralen Übergangs durch den Operateur vorgenommen. Sodann erfolgte die Freilegung der dort lokalisierten anatomischen Strukturen in die Tiefe bis zum Erreichen der Processus spinosi und der Laminae arcus vertebrae. Danach präparierte der Operateur noch die kleinen Wirbelgelenke sowie die Processus transversus der zu fusionierenden Wirbelsäulensegmente frei.

Anschließend erfolgte die Einrichtung des Navigationsgerätes, mit Hilfe dessen ein Teil der Montage des Fixateur interne, nämlich die gezielte Präparation der Pediculi arcus vertebrae der entsprechenden Wirbelsäulenetagen und die transpedikuläre Schraubenimplantation durchgeführt wurde. Eine zusätzlich angefertigte Röntgenaufnahme mittels Bildwandler in zwei Ebenen diente zur Verifizierung der korrekten intrapedikulären Lage aller Implantate.

Die nun im Folgenden dargestellte dorsale Dekompression des Spinalkanals der betroffenen Wirbelsäulensegmente wurde je nach Krankheitsbild, dem Schweregrad der Symptomatik sowie den individuellen pathologischen anatomischen Gegebenheiten des vorliegenden Situs nach Notwendigkeit unterschiedlich umfangreich vorgenommen.

Um hierbei zunächst einen Zugang zum Spinalkanal zu bekommen, mussten die dorsalen ligamentären Strukturen der einzelnen Wirbel, bestehend aus Lig. supraspinale, Lig. interspinale und Lig. flavum, entfernt, sowie knöcherne Anteile in Form einer Resektion der

Processus spinosi, einer Hemi-/Laminektomie, Facettektomie oder Foraminotomie beseitigt werden. In einigen Fällen konnte auch durch ledigliches Aufspreizen der jeweiligen Wirbelsäulenetagen eine stabilitätserhaltende Dekompression erreicht werden.

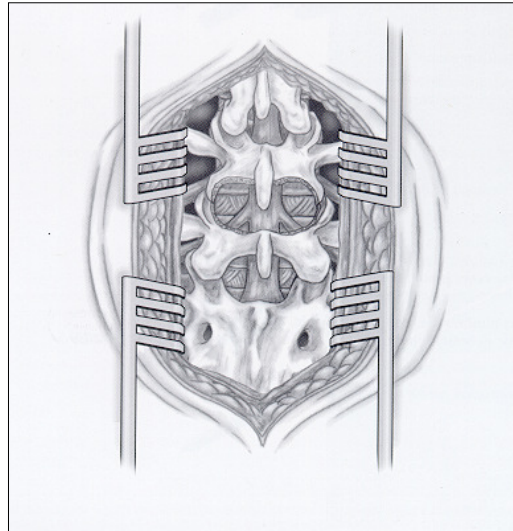


Abb. 1: Darstellung des lumbosakralen Wirbel -
säulenbereiches mit Freilegung des Spinalkanals
durch Teilabtragung der Laminae arcus vertebrae
und der kleinen Wirbelgelenke

Im Anschluss an die Freilegung des Spinalkanals und des Myelons erfolgte nun je nach vorliegender Problematik die Entlastung der komprimierten neuronalen Strukturen mittels Luer und Stanzsystem. Ziel der Dekompression sollte letztendlich die Beseitigung einer vorliegenden Spinalkanalstenose mit freier Entfaltung von Dura mater und Myelon als auch ein spannungsfreier Verlauf der Spinalnervenzwurzeln durch die Neuroforaminae sein.

Im weiteren Verlauf der Operation wurde unter Seitwärtsverlagerung des Rückenmarkes die Inzision des Lig. longitudinale posterius durchgeführt, welche das Aufsuchen der Disci intervertebrales des zu versteifenden Wirbelsäulenabschnittes ermöglichte. Nach Darstellung und Eröffnung der jeweiligen Bandscheibenfächer erfolgte die Exzision der Disci intervertebrales von beiden Seiten unter Schonung der entsprechenden Spinalnervenzwurzeln. Eine anschließende Distraction der Zwischenwirbelräume der betroffenen Segmente diente der besseren Entfernung des noch verbliebenen restlichen Bandscheibengewebes sowie der Präparation der Grund- und Deckplatten der angrenzenden Wirbelkörper. Hierbei wurden

durch deren Entknorpelung mittels Zielkeküretten die Aufnahmelager für die Metall- bzw. Kunststoffkäfige („Cages“), welche als Bandscheibenersatz dienen sollten, vorbereitet.

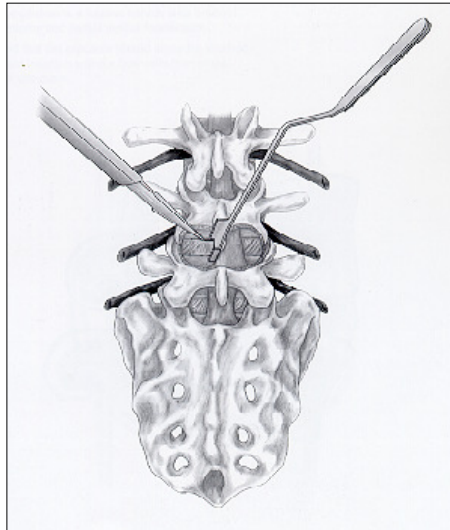


Abb. 2: Entfernung des freipräparierten Discus intervertebralis aus dem Zwischenwirbelraum

Des Weiteren erfolgte nun die Auffüllung der erwähnten PEEK-, Carbon- oder Titankäfige unter Verwendung von patienteneigenem Knochengewebe, das beim dorsalen Zugang zum Spinalkanal in Form der entfernten Processus spinosi bzw. Laminae arcus vertebrae gewonnen werden konnte. Danach wurden jeweils zwei dieser Cages rechts und links in die vorpräparierten distrahierten Intervertebralräume der zu fusionierenden Wirbelsäulensegmente fest eingeblockt sowie deren Positionierung und Einschlagtiefe mit Hilfe des Bildwandlers überprüft.

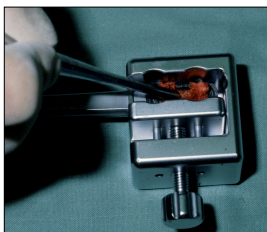


Abb. 3: Auffüllen von Carbonkäfigen mit autologem Knochen

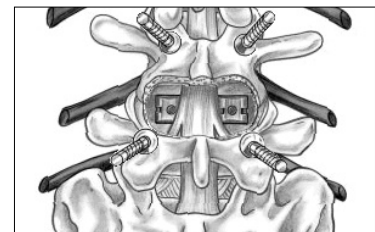


Abb. 4: Ansicht der eingebauten Cages von dorsal mit Darstellung der transpedikulären Schraubenimplantation

Nach optimaler zentraler Platzierung der Käfige wurde die Montage des Fixateur interne durch Anlegen von Längsstäben im Bereich der Pedikelschrauben auf beiden Seiten und Fixierung derselben unter diskreter segmentaler Kompression vorgenommen. Abschließend vervollständigte der Operateur das Repositionsinstrumentarium wenn notwendig noch durch das Anbringen von Querträgern.

Mit Hilfe des Fixateur interne sollte ein Zunahme der Wirbelsäulenstabilität hinsichtlich der Flexions-, Extensions- und Seitwärtsbewegung gewährleistet, sowie eine bessere Fusion der operierten Wirbelsäulenetagen als auch die Rekonstruktion der physiologischen Lordose im Lendenwirbelsäulenbereich sichergestellt werden.

Im Anschluss an die Durchführung einer letzten Bildwandlerdurchleuchtung im anterior-posterioren und seitlichen Strahlengang zur Kontrolle der korrekten Lage aller Implantate erfolgte schließlich, wie in Kapitel 3.2 dargestellt, die Instillation der Studienlösung in den Durasack.



Abb. 5: Aufsicht auf den Durasack,
in den die intrathekale Gabe der
Studienlösung mit einer 27 Gauge dünnen
Pencil-Point Spinalkanüle vorge-
nommen wurde

Nach ausgiebiger Blutstillung und sorgfältiger Spülung des gesamten Operationsfeldes wurden Redondraingen in das Wundgebiet eingelegt und fixiert. Ein mehrschichtiger Wundverschluss diente der Vermeidung von Hohlräumen und somit von postoperativen Komplikationen in Form von Seromen. Im Anschluss an eine letztmalige Wunddesinfektion und das Anlegen eines sterilen Kompressionsverbandes wurden die Patienten umgelagert und nach Beendigung der Narkose in den Aufwachraum gebracht. Dort überprüfte der Operateur abschließend die Durchblutung, Motorik und Sensibilität der unteren Extremitäten der

Patienten, um eventuell im Rahmen der Operation aufgetretene neurologische Funktionsausfälle zu diagnostizieren.

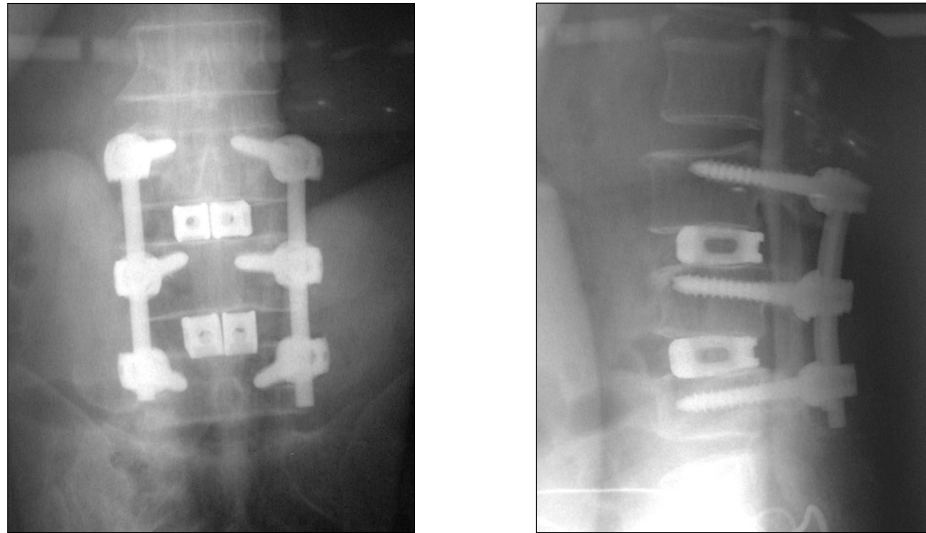


Abb. 6: Abschlussröntgenbild im sagittalen und transversalen Strahlengang nach durchgeführter PLIF-Spondylodese über zwei Wirbelsäulensegmente

3.5 Statistische Auswertung

Die Daten wurden unter Zuhilfenahme des Statistikprogramms SPSS 11.0[®] für Windows (SPSS Inc., Chicago, USA) analysiert.

Die statistische Auswertung zum Vergleich von Verum- und Placebogruppe untereinander erfolgte bei stetigen Variablen mit Hilfe des parametrischen t-Testes für unverbundene Stichproben. Bei nominalen Merkmalen wurde der nichtparametrische Chi-Quadrat-Test angewendet.

Wurden innerhalb der Morphin- oder Placebogruppe verschiedene stetige Merkmale einander gegenübergestellt, so wurde die Auswertung mit dem parametrischen t-Test für verbundene Stichproben vorgenommen.

Zur Analyse des Einflusses verschiedener stetiger bzw. nominaler Variablen auf eine stetige Zielgröße wurde das univariate allgemeine lineare Modell (ANCOVA / Kovarianzanalyse) herangezogen.

Als statistisch signifikant wurden Testergebnisse mit einem p-Wert $\leq 0,05$ angesehen.

4. Ergebnisse

4.1 Demographische und operative Daten

Insgesamt nahmen 52 Patienten an der Studie teil. 6 Patienten mussten ausgeschlossen werden, da bei ihnen massive perioperative Blutverluste oder eine lange Operationszeit die Verlegung auf die Intensivstation der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin am Universitätsklinikum des Saarlandes notwendig machten. Die im Studienprotokoll festgelegten standardisierten Bedingungen konnten somit nicht mehr gewährleistet, und die Studie bei diesen Patienten folglich nicht mehr zu Ende geführt werden. Letztendlich wurden die Daten von 46 Patienten ausgewertet, wobei jeweils 23 Patienten auf die Morphin- bzw. die Placebogruppe entfielen.

Hinsichtlich Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe, Body Mass Index, präoperativem Ausgangsschmerzwert, Operationsdauer, Anzahl und Lokalisation der mittels PLIF-Spondylodese versteiften Wirbelsäulensegmente sowie dem Zeitraum zwischen Injektion der Studienlösung und Aufwachraumbeginn lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor, so dass die beiden Gruppen in Bezug auf die demographischen und operativen Daten vergleichbar waren (Tabelle 1, 2).

Tab. 1: Demographische Daten

	Morphin	Placebo
Patientenanzahl	23	23
Geschlecht (m/w)	10/13	8/15
Alter (Jahre)	59,9 ± 10	56,7 ± 11
Gewicht (kg)	84,0 ± 18	75,6 ± 13
Größe (cm)	169,1 ± 8	165,4 ± 8
Body Mass Index (BMI)	29,3 ± 6	27,7 ± 5

Darstellung der Daten als Anzahl n oder Mittelwert ± Standardabweichung

Tab. 2: Operative Daten

	Morphin	Placebo
<u>Präoperativer Ausgangsschmerzwert (VAS):</u>		
Ruhe	38 ± 25	31 ± 28
Anwinkeln der Beine	30 ± 23	29 ± 26
Operationsdauer (min)	230,6 ± 70	245,1 ± 90
<u>PLIF-Segmente:</u>		
1 Segment	7 (30,4)	13 (56,5)
2 Segmente	11 (47,8)	5 (21,7)
3 Segmente	5 (21,7)	5 (21,7)
<u>PLIF-Lokalisation:</u>		
lumbal	8 (34,8)	7 (30,4)
lumbo-sakral	15 (65,2)	16 (69,6)
Zeitraum zwischen Injektion der Studienlösung und AWR-Beginn (min)	35,6 ± 7	34,4 ± 7

Darstellung der Daten als Anzahl n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung

4.2 Schmerztherapeutische Effekte der intrathekalen Morphinapplikation

Bei der Betrachtung der über die Visuelle Analogskala ermittelten Schmerzstärken in Ruhe, d.h. bei ausgestreckten Beinen, ließ sich über den gesamten Studienzeitraum in der Verum- als auch der Placebogruppe ein paralleler Verlauf erkennen.

Die zunächst unmittelbar postoperativ hohen und dann bis 4 Stunden nach der PLIF-Spondylodese stark abnehmenden VAS-Werte zeigten über die weitere Studiendauer einen kontinuierlichen Abfall, wobei die Patienten der Morphingruppe abgesehen vom präoperativen Ausgangsschmerzwert stets einen niedrigeren Schmerzwert angaben als die Patienten der Placebogruppe.

Zu den Zeitpunkten 4 und 8 Stunden nach der Operation war diese Differenz zwischen den Studiengruppen statistisch signifikant. Dabei betrug die Schmerzstärke auf der Visuellen Analogskala 4 Stunden postoperativ 34 ± 19 versus 20 ± 24 (p=0,041) und 8 Stunden

postoperativ 28 ± 17 versus 16 ± 22 ($p=0,032$). Nach 20 Stunden war der VAS-Wert in beiden Patientenkollektiven annähernd gleich hoch (Abbildung 7).

Beim Vergleich des präoperativen Ausgangsschmerzwertes mit den postoperativ erfragten Schmerzstärken zeigte sich in der Morphingruppe zu jedem der definierten Zeitpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied. Nach 30 Minuten im AWR konnte zum präoperativen VAS-Wert von 38 eine Differenz von 14 ($p=0,045$), nach 4 Stunden von 18 ($p=0,010$), nach 8 Stunden von 23 ($p=0,003$), nach 12 Stunden von 22 ($p=0,002$), nach 16 Stunden von 24 ($p<0,001$) und nach 20 Stunden von 26 ($p<0,001$) aufgezeigt werden. In der Placebogruppe lagen in Bezug auf den Ausgangsschmerzwert von 31 lediglich nach 30 Minuten im AWR und bei Studienende signifikante Schmerzstärkedifferenzen von 34 ($p<0,001$) und 18 ($p=0,012$) vor (Abbildung 7).

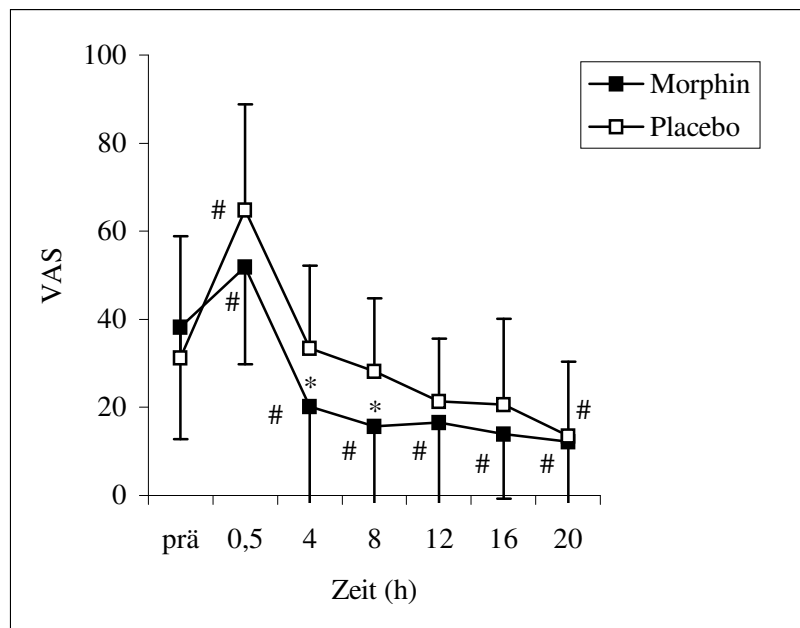


Abb. 7: Schmerzwerte (VAS) über den gesamten Studienverlauf in Ruhe

* $p \leq 0,05$ versus Placebo

$p \leq 0,05$ versus „prä“

Hinsichtlich der Schmerzstärken beim Anwinkeln der Beine konnte über die gesamte Studiendauer ebenso wie in Ruhe ein ähnlicher Verlauf der VAS-Kurvenform beider Gruppen festgestellt werden.

Nach einem anfänglichen Schmerzanstieg bei den Studienteilnehmern postoperativ im Aufwachraum folgte auch hier innerhalb der ersten 4 Stunden zunächst ein deutlicher und dann bis zum Studienende ein weiterer kontinuierlicher Abfall der Schmerzwerte in der

Verum- und Placebogruppe. Bis auf den präoperativen Ausgangsschmerzwert, der in beiden Gruppen gleich war, gaben die Patienten, denen intrathekal Morphin appliziert wurde, zu jedem Befragungszeitpunkt eine geringere Schmerzstärke an als die Patienten, welche das Placebo erhalten hatten.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen in Bezug auf die Schmerzintensität beim Anwinkeln der Beine lag jedoch nicht vor (Abbildung 8).

Beim Vergleich des präoperativen Ausgangsschmerzwertes mit den Schmerzwerten der weiteren Untersuchungszeitpunkte postoperativ wiesen beide Gruppen nach 30 Minuten im AWR und die Morphingruppe außerdem 16 und 20 Stunden nach dem Eingriff statistisch signifikante Differenzen auf. Zum präoperativen VAS-Wert von 30 in der Verumgruppe konnte nach einer halben Stunde im Aufwachraum ein Schmerzstärkeunterschied von 19 ($p=0,015$), nach 16 Stunden von 14 ($p=0,015$) und nach 20 Stunden von 16 ($p=0,002$) festgestellt werden. In der Placebogruppe lag unmittelbar nach dem Eingriff in Bezug auf den Ausgangsschmerzwert von 29 eine Differenz der Schmerzintensität von 28 ($p<0,001$) vor (Abbildung 8).

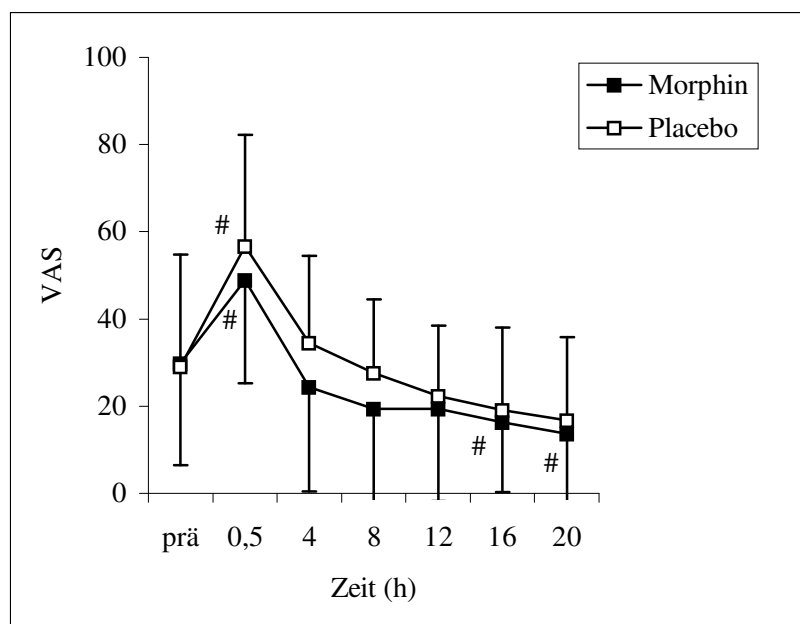


Abb. 8: Schmerzwerte (VAS) über den gesamten Studienverlauf beim Anwinkeln der Beine

$p \leq 0,05$ versus „prä“

Der postoperative Durchschnittsschmerzwert („Durchschnitts-VAS“) in Ruhe, also bei ausgestreckten Beinen der Patienten, betrug in der Morphingruppe 22 ± 15 , in der

Placebogruppe 30 ± 12 . Die durchschnittliche Schmerzstärke über den gesamten Studienverlauf nach der Operation war damit statistisch signifikant höher in der Placebogruppe als in der Verumgruppe ($p=0,035$) (Abbildung 9).

Im Gegensatz dazu war der postoperative „Durchschnitts-VAS“ beim Anwinkeln der Beine in der Morphingruppe (24 ± 16) im Vergleich zum postoperativen „Durchschnitts-VAS“ beim Anwinkeln der Beine in der Placebogruppe (30 ± 13) nicht signifikant unterschiedlich (Abbildung 9).

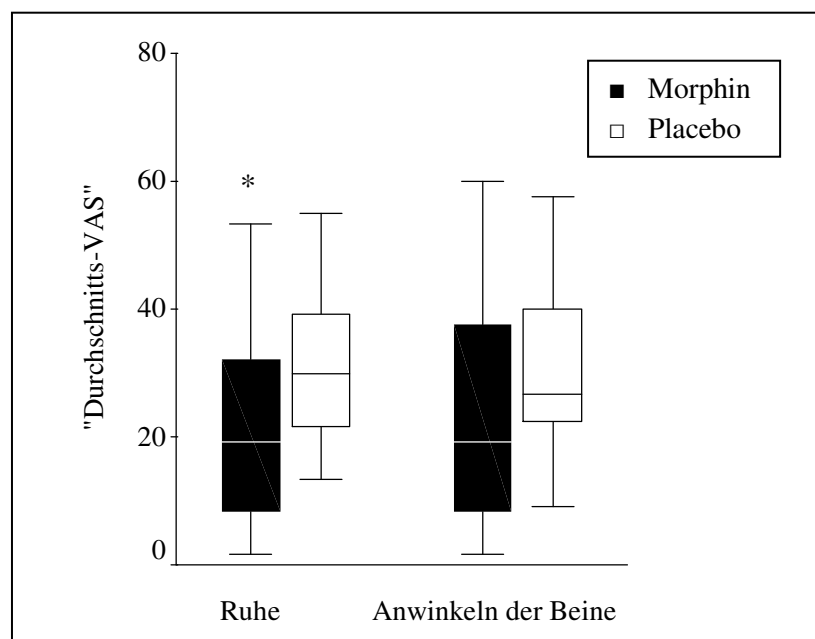


Abb. 9: Postoperativer Durchschnittsschmerzwert („Durchschnitts-VAS“) in Ruhe und beim Anwinkeln der Beine

* $p \leq 0,05$ versus Placebo

In der univariaten Kovarianzanalyse (ANCOVA) konnten die Art der Studiengruppe ($p=0,036$) als auch das Alter der Patienten ($p=0,026$) als statistisch signifikante Einflussvariablen auf den postoperativen Durchschnittsschmerzwert in Ruhe identifiziert werden.

Dabei zeigte sich, dass die Studienteilnehmer, welche die intrathekale Morphinapplikation erhalten hatten, einen um den Wert 9 geringeren „Durchschnitts-VAS“ aufwiesen als die der Placebogruppe. In Bezug auf das Alter war der postoperative Durchschnittsschmerzwert umso geringer, je älter die Patienten waren. Pro Lebensjahr konnte eine Abnahme des Parameters um 0,5 Schmerzpunkte evaluiert werden.

Geschlecht, Body Mass Index und die Anzahl der mittels PLIF-Spondylodese versteiften Wirbelsäulensegmente wiesen bei ausgestreckten Beinen keinen signifikanten Einfluss auf die durchschnittliche Schmerzstärke nach der Operation auf.

Beim Anwinkeln der Beine wurde der postoperative Durchschnittsschmerzwert lediglich vom Alter der Patienten signifikant beeinträchtigt ($p=0,017$).

Analog zu dem „Durchschnitts-VAS“ in Ruhe war dieser hier um den Schmerzwert 0,6 pro Lebensjahr geringer. Mit zunehmendem Alter der Studienteilnehmer konnte somit ein Abfall der durchschnittlichen Schmerzstärke nach der Operation verzeichnet werden.

Gruppenzugehörigkeit, Geschlecht, Body Mass Index sowie die Anzahl der versteiften Wirbelsäulensegmente erwiesen sich beim Anwinkeln der Beine nicht als signifikante Einflussmerkmale auf den Parameter.

Bezüglich des individuellen Piritramidverbrauches während des postoperativen Studienzeitraumes war in beiden Patientenkollektiven ein kontinuierlich vorhandener Analgetikabedarf nachweisbar.

Hierbei zeigte sich zu jedem postoperativen Messzeitpunkt ein signifikant erhöhter kumulativer Piritramidverbrauch in der Placebogruppe (Abbildung 10).

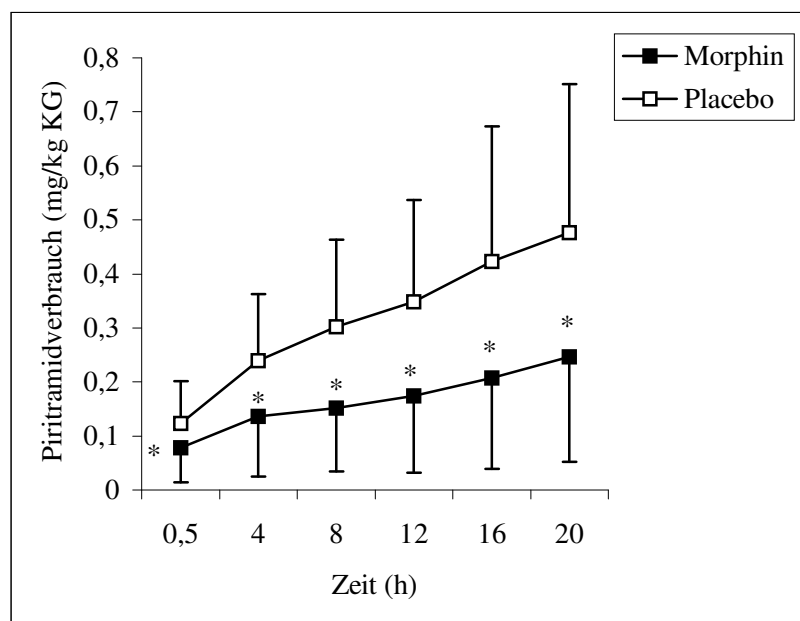


Abb. 10: Kumulativer Piritramidverbrauch (mg/kg KG) über den postoperativen Studienverlauf

* $p \leq 0,05$ versus Placebo

Auch der vierstündliche Piritramidverbrauch, welcher in den Intervallabständen zwischen den definierten Messzeitpunkten bestimmt wurde, war in der Placebogruppe deutlich und zum Teil auch signifikant höher als in der Morphingruppe.

In den Zeiträumen zwischen Operationsende und 30 Minuten im AWR, 0,5 und 4 Stunden als auch 4 und 8 Stunden postoperativ konnte eine statistisch signifikante Differenz hinsichtlich des Analgetikakonsums zwischen den beiden Patientenkollektiven nachgewiesen werden. Dieser betrug zu den genannten Zeitabschnitten in der Placebo- bzw. Verumgruppe $0,12 \pm 0,08$ versus $0,08 \pm 0,06$ mg/kg KG ($p=0,036$), $0,12 \pm 0,09$ versus $0,06 \pm 0,08$ mg/kg KG ($p=0,018$) und $0,06 \pm 0,06$ versus $0,02 \pm 0,03$ mg/kg KG ($p=0,002$) (Abbildung 11).

Der zunächst abfallende Piritramidverbrauch in der Morphingruppe stieg in den Intervallabständen zwischen 8 und 12 Stunden, 12 und 16 Stunden sowie 16 und 20 Stunden wieder leicht an (Abbildung 11).

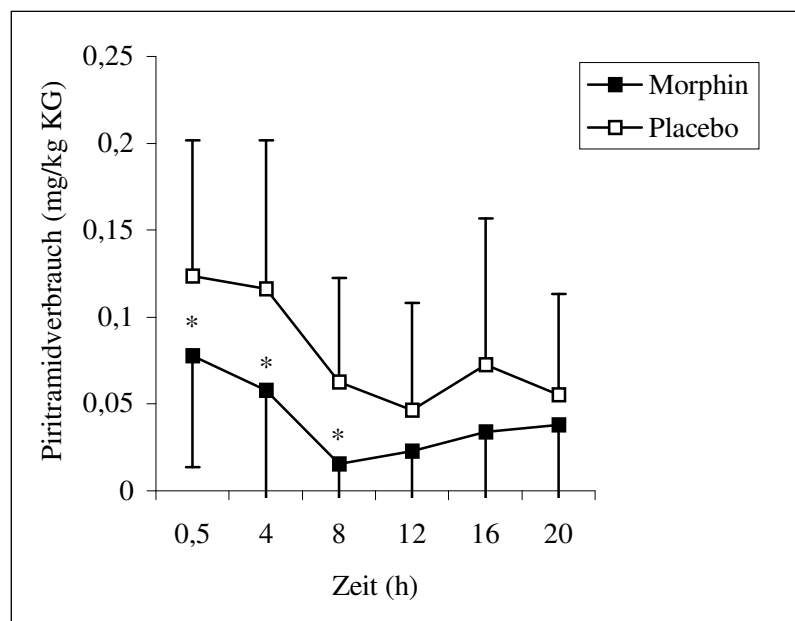


Abb. 11: Piritramidverbrauch (mg/kg KG) in den Intervallen 0-0,5 h / 0,5-4 h / 4-8 h / 8-12 h / 12-16 h / 16-20 h

* $p \leq 0,05$ versus Placebo

Auch hinsichtlich der Notwendigkeit, neben der „Patienten kontrollierten Analgesie“ mit Piritramid weitere titrierte Piritramid-Boli zum Aufsättigen im Aufwachraum zu applizieren, unterschieden sich die beiden Studiengruppen signifikant voneinander ($p=0,033$).

Während in der Morphingruppe lediglich 5 Patienten (21,7 %) zusätzlich Analgetikabedarf hatten, waren es in der Placebogruppe 13 Patienten (56,5 %), denen unmittelbar nach der

Operation im Aufwachraum die alleinige schrittweise und zehnminütlich erfolgende Verabreichung von Piritramid über die PCA-Pumpe gegen die postoperativen Schmerzen nicht ausreichte.

Dieser anfängliche zusätzliche Analgetikumkonsum in der Placebogruppe zeigt sich auch in Abbildung 10 und 11, da nach einer halben Stunde im AWR hier ein wesentlich höherer Opioidverbrauch zu verzeichnen war als in der Verumgruppe.

Zusammenfassend konnte nachgewiesen werden, dass die Verabreichung von intrathekalem Morphin eine signifikante Reduktion der postoperativen Schmerzen bei signifikanter Reduktion des zusätzlichen Analgetikabedarfs erbrachte.

4.3 Sauerstoffsättigung, Sauerstoffinsufflation und Blutgasanalysen

Vor der Operation, nach 30 Minuten im AWR sowie 4, 12, 16 und 20 Stunden postoperativ war die Sauerstoffsättigung in beiden Gruppen vergleichbar.

Eine statistisch signifikante Differenz zeigte sich in der Verumgruppe mit $98,0 \pm 1 \%$ und in der Placebogruppe mit $96,7 \pm 3 \%$ ($p=0,047$) 8 Stunden nach dem Eingriff (Abbildung 12).

Beim Vergleich der präoperativen Sauerstoffsättigung mit den im weiteren Studienverlauf zu den definierten Messzeitpunkten ermittelten Werten ergab sich in der Morphingruppe nach einer halben Stunde im Aufwachraum, nach 4, 8 und 12 Stunden postoperativ eine signifikante Differenz von 2,8 % ($p=0,001$), 3,0 % ($p<0,001$), 2,7 % ($p=0,001$) und 1,4 % ($p=0,024$) zur Ausgangssättigung von 95,4 %. In der Placebogruppe lagen ausgehend von der präoperativen Sauerstoffsättigung von 96,4 % nach 30 Minuten im AWR, 4 und 20 Stunden nach der Operation signifikante Unterschiede von 2,1 % ($p=0,001$), 1,9 % ($p=0,021$) bzw. 1,8 % ($p=0,037$) vor (Abbildung 12).

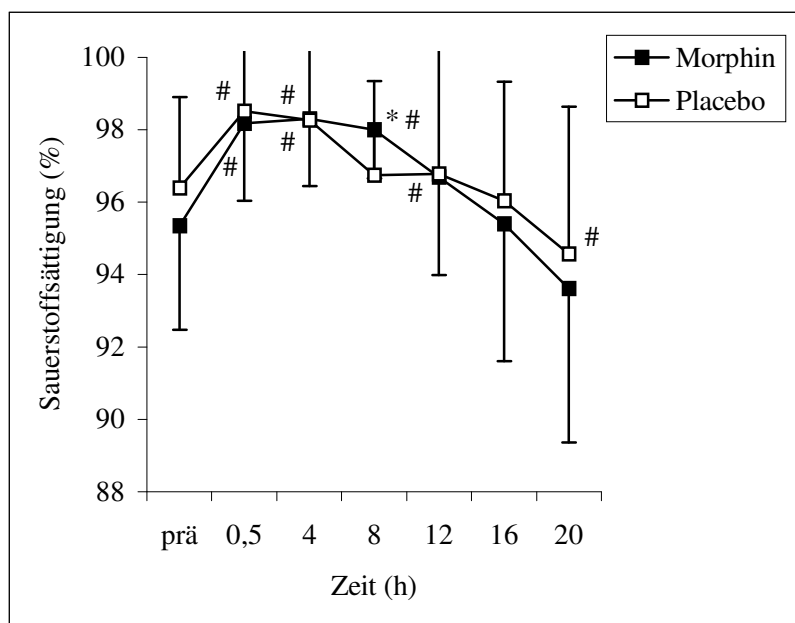


Abb. 12: Sauerstoffsättigung (%) über den gesamten Studienverlauf

* $p \leq 0,05$ versus Placebo

$p \leq 0,05$ versus „prä“

Bei Betrachtung der Sauerstoffinsufflation über den postoperativen Studienzeitraum konnte in beiden Gruppen ein nahezu identischer, deszendierender Kurvenverlauf beschrieben werden. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientenkollektiven lagen über die gesamte Studiendauer nicht vor (Abbildung 13).

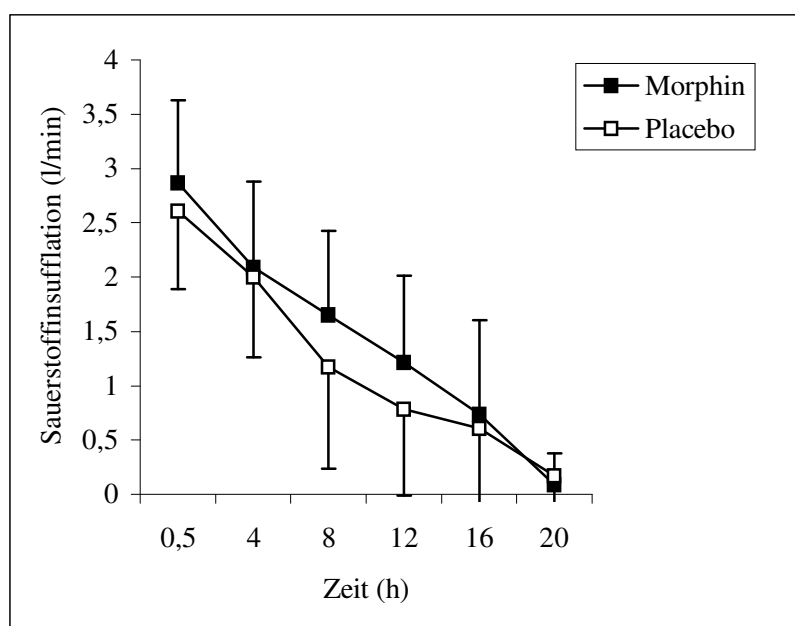


Abb. 13: Sauerstoffinsufflation (l/min) über den postoperativen Studienverlauf

In den arteriell gewonnenen Blutgasanalysen zeigte weder der Sauerstoffpartialdruck noch der Kohlendioxidpartialdruck über den gesamten Studienverlauf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen auf (Tabelle 3).

Verglichen mit dem präoperativen Sauerstoffpartialdruck bzw. Kohlendioxidpartialdruck wurden bei den Patienten der Morphin- als auch der Placebogruppe zu allen postoperativen Messzeitpunkten signifikante pO_2 - bzw. pCO_2 -Differenzen dokumentiert, die sich jedoch innerhalb der für diese Werte physiologischen Bereiche befanden (Tabelle 3).

Die Veränderung des pCO_2 nach der Operation zum Ausgangswert vor der Operation (pCO_2 post OP – pCO_2 prä OP) war 4 Stunden postoperativ in der Verumgruppe signifikant höher ($p=0,007$). Die Kohlendioxidpartialdruckdifferenz betrug hier bei den Patienten, welche intrathekales Morphin erhalten hatten $9,8 \pm 6$ mmHg und in der Placebogruppe $5,2 \pm 5$ mmHg (Abbildung 14).

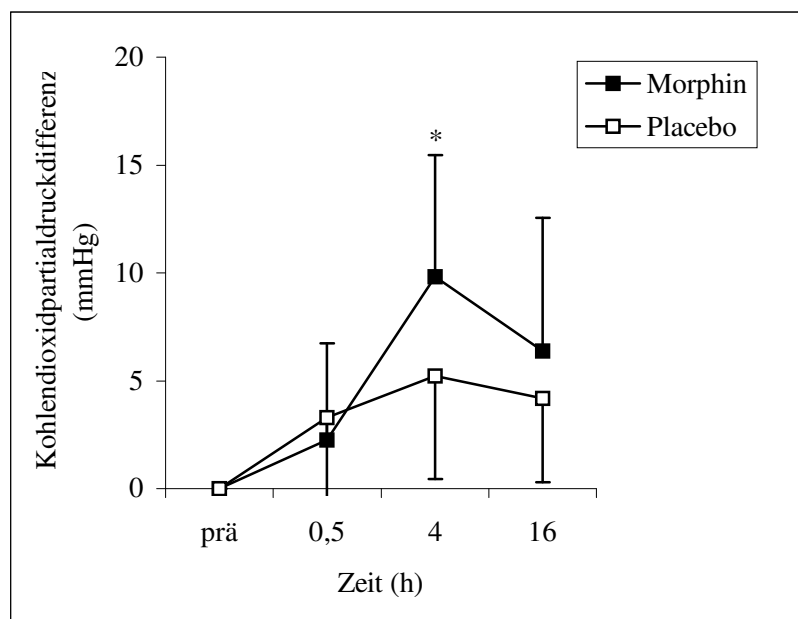


Abb. 14: Kohlendioxidpartialdruckdifferenz zum Ausgangswert (pCO_2 post OP – pCO_2 prä OP) (mmHg)

* $p \leq 0,05$ versus Placebo

Bei der Betrachtung des pH-Wertes ergab sich begleitend zum erhöhten pCO_2 4 Stunden postoperativ eine statistisch signifikante Differenz zwischen den beiden Patientenkollektiven ($p=0,008$). Bei den Personen, welche das Verum erhalten hatten, war der pH-Wert etwas zur respiratorischen Azidose verschoben, befand sich aber weiterhin im Normbereich (Tabelle 3).

Auch der Vergleich des 4 Stunden nach dem Eingriff dokumentierten pH-Wertes mit dem Ausgangswert vor der Operation zeigte in der Morphingruppe zu diesem Zeitpunkt einen statistisch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$) (Tabelle 3).

Über den gesamten Studienverlauf unterschieden sich weder der Basenüberschuß noch das Standardbicarbonat zwischen den beiden Patientengruppen statistisch signifikant voneinander (Tabelle 3).

Verglichen mit den präoperativen Werten war in beiden Studiengruppen zu nahezu allen Messzeitpunkten nach dem Eingriff ein signifikanter Anstieg beider Parameter zu verzeichnen, der in der Morphin- als auch der Placebogruppe jedoch jederzeit im Normbereich lag (Tabelle 3).

Tab. 3: Sauerstoffpartialdruck (mmHg), Kohlendioxidpartialdruck (mmHg), pH-Wert, Basenüberschuß (mmol/l) und Standardbicarbonat (mmol/l)

		prä	0,5 h	4 h	16 h
pO ₂	Morphin	77,4 ± 10	123,5 ± 39 [#]	122,6 ± 31 [#]	115,6 ± 42 [#]
	Placebo	80,1 ± 17	119,5 ± 32 [#]	133,7 ± 34 [#]	101,3 ± 28 [#]
pCO ₂	Morphin	34,7 ± 4	37,3 ± 6 [#]	44,3 ± 6 [#]	41,4 ± 4 [#]
	Placebo	36,5 ± 4	38,6 ± 5 [#]	41,5 ± 6 [#]	40,6 ± 5 [#]
pH	Morphin	7,46 ± 0,03	7,46 ± 0,05	7,40 ± 0,05 ^{*#}	7,45 ± 0,05
	Placebo	7,46 ± 0,03	7,45 ± 0,04	7,43 ± 0,04	7,46 ± 0,04
BE	Morphin	1,8 ± 2	2,9 ± 2 [#]	2,8 ± 2 [#]	2,8 ± 5
	Placebo	2,6 ± 2	3,3 ± 2 [#]	3,8 ± 2 [#]	5,2 ± 2 [#]
HCO ₃ ⁻	Morphin	24,6 ± 2	26,7 ± 3 [#]	27,2 ± 2 [#]	27,0 ± 5 [#]
	Placebo	25,8 ± 2	26,8 ± 2 [#]	27,7 ± 3 [#]	28,7 ± 2 [#]

Darstellung der Daten als Mittelwert ± Standardabweichung

* $p \leq 0,05$ versus Placebo

$p \leq 0,05$ versus „prä“

4.4 Hämoglobinkonzentration und Transfusionsbedarf

Die Hämoglobinkonzentration zeigte in beiden Patientenkollektiven über den gesamten Studienzeitraum einen weitgehend identischen Verlauf, so dass sich diese nicht signifikant voneinander unterschieden. Dabei wurde im Rahmen der Operation bei allen Patienten ein Hämoglobinabfall von durchschnittlich 3,8 g/dl beobachtet (Abbildung 15).

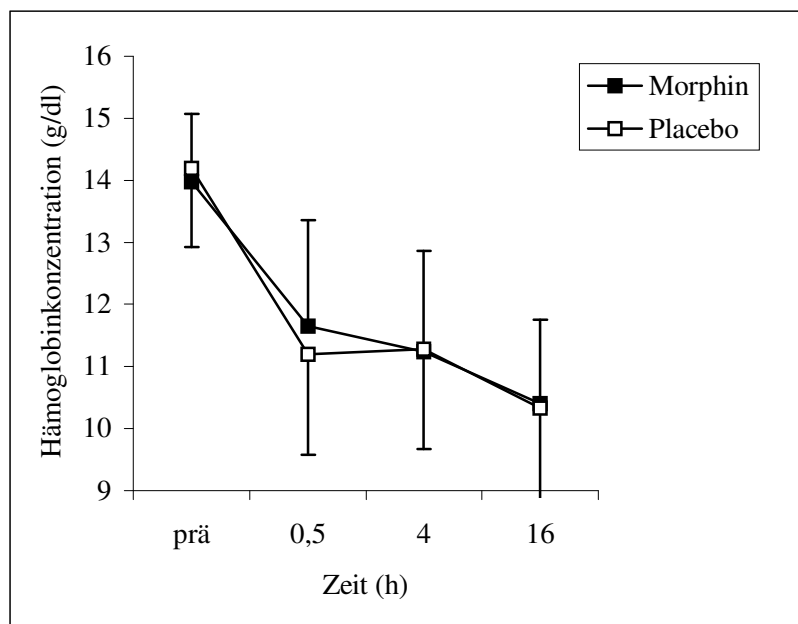


Abb. 15: Hämoglobinkonzentration (g/dl) über den gesamten Studienverlauf

Im Hinblick auf den peri- und postoperativen Transfusionsbedarf in Form von Blut- und Plasmakonserven sowie automatisch gewaschener Erythrozytenkonzentrate lagen zwischen der Verum- und Placebogruppe keine statistisch signifikanten Differenzen vor (Tabelle 4).

Tab. 4: Transfusionsbedarf

	Morphin	Placebo
<u>Allogentransfusion(en):</u>	6 (26,1)	8 (34,8)
Anzahl EK	0 (0-4)	0 (0-4)
Anzahl FFP	0 (0-4)	0 (0-7)
AGEK	14 (60,9)	13 (56,5)

Darstellung der Daten als Anzahl n (%) oder Median (Spannweite)

4.5 Nebenwirkungen

Die während des postoperativen Studienverlaufes beobachteten Nebenwirkungen wie Pruritus, Kopfschmerzen, Nausea und Emesis sowie deren notwendige Behandlung mittels Antiallergikum bzw. Antiemetikum zeigten zwischen der Morphin- und Placebogruppe keine signifikanten Differenzen (Tabelle 5).

Tendenziell schienen jedoch alle Nebenwirkungen in der Verumgruppe etwas häufiger aufzutreten.

Tab. 5: Auftreten von Nebenwirkungen und deren Behandlung

	Morphin	Placebo
Pruritus	5 (21,7)	1 (4,3)
Antiallergikum	1 (4,3)	0 (0)
Kopfschmerzen	2 (8,7)	2 (8,7)
Nausea	16 (69,6)	11 (47,8)
Emesis	13 (56,5)	7 (30,4)
Antiemetikum	18 (78,3)	12 (52,2)

Darstellung der Daten als Anzahl n (%)

Bei der Betrachtung des Zeitraumes zwischen Ende der Operation und Auftreten der Pruritussymptomatik wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen ($p < 0,001$). Dabei trat das Hautjucken bei den Patienten, die intrathekal Morphin appliziert bekamen, im Durchschnitt 6 Stunden nach der Operation auf, während bei dem Patienten aus der Placebogruppe die Symptomatik nach 20 Stunden, also kurz vor Studienende begann.

Eine behandlungsbedürftige Bradykardie oder eine opioidinduzierte Atemdepression mit der Notwendigkeit der Intubation oder Gabe von Naloxon (Narcanti®) als Antidot bei Opiatüberdosierung wurde in keiner der beiden Studiengruppen dokumentiert.

4.6 Komplikationen

In Bezug auf die (post)operativen Komplikationen im Rahmen der mit Morphin bzw. Placebo durchgeführten intrathekalen Instillation als auch die von diesem Verfahren unabhängigen Zwischenfälle während des stationären Aufenthaltes unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander (Tabelle 6).

Tab. 6: Komplikationen während des (post)operativen Studienverlaufes

	Morphin	Placebo
Duraleck	6 (26,1)	2 (8,7)
Postpunktionelle Duralecksymptomatik	0 (0)	0 (0)
Periphere neurologische Symptomatik unmittelbar nach der Operation	0 (0)	0 (0)
Wundheilungsstörung	1 (4,3)	1 (4,3)
Infektion	6 (26,1)	3 (13,0)
Periphere neurologische Symptomatik während des stationären Aufenthaltes	2 (8,7)	5 (21,7)
Operative Reintervention	1 (4,3)	2 (8,7)

Darstellung der Daten als Anzahl n (%)

Bei 8 Patienten (34,8 %) kam es im Verlauf des operativen Eingriffs zu einer unbeabsichtigten Eröffnung der Dura mater durch den Orthopäden. Diese Verletzung war in sieben Fällen auf die Freilegung und Mobilisation der Dura mater bei Vernarbungen und Verwachsungen mit benachbarten Strukturen im Operationsgebiet zurückzuführen. Lediglich bei einem Patienten entstand das Duraleck bei der intrathekalen Injektion der Studienlösung. Der vorhandene Liquorverlust wurde mittels Hirnwatte unterbunden und das Duraleck mit 5,0 Prolene® Einzelknopfnähten liquordicht verschlossen. Dabei erfolgte die Leckageprüfung unter Überdruckbeatmung (PEEP) des Patienten durch den Operateur.

Eine postpunktionelle Duralecksymptomatik in Form von postspinalen Kopfschmerz, Entstehung eines Liquorkissens oder meningealen Reizzuständen wurde in keiner der beiden Gruppen nachgewiesen.

Auch das Auftreten von peripheren neurologischen Symptomen unmittelbar nach der Operation wie Störung der Motorik, der Sensibilität, der Reflexe, des Muskeltonus und der Koordination als Zeichen einer nervalen Irritation bzw. Schädigung konnte im gesamten Patientenkollektiv nicht aufgezeigt werden.

Bei 2 Patienten (8,6 %) kam es im Verlauf des postoperativen stationären Aufenthaltes zu einer Wundheilungsstörung im Bereich des Operationsgebietes.

Im ersten Fall handelte es sich um eine verzögerte Wundheilung, wobei die Wundfläche hier prolongiert fibrinös belegt war. Zehn Tage nach der Operation daraus entnommene Abstriche ergaben eine Bakterienbesiedlung der Wunde mit *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris* und Enterokokken. Aufgrund eines regelrechten Verlaufes der Entzündungswerte und einer Besserung der Wundverhältnisse wurde bei dem Patienten jedoch keine antibiotische Therapie notwendig.

Ein weiterer Studienteilnehmer wies im Verlauf der Wundheilung die Ausbildung eines Seroms seitlich der Wunde auf, welches durch eine einmalige Punktion entlastet werden konnte. Die mikrobiologische Untersuchung des Punktes zeigte hier keinen Hinweis auf ein Keimwachstum.

Bei allen anderen Patienten gestaltete sich der stationäre Aufenthalt bezüglich der Wundheilung komplikationslos.

39,1 % der Patienten (n=9) entwickelten im postoperativen Verlauf eine Infektion, welche eine antibiotische Therapie erforderlich machte.

Dabei trat in fünf Fällen jeweils zwei, fünf, sieben bzw. zehn Tage nach der Operation ein Infekt des Urogenitaltraktes (Harnwegsinfekt) auf, der mit Antibiotika behandelt werden musste.

Ein Patient klagte einen Tag nach der Operation über Dyspnoe, woraufhin sich im Röntgenbild des Thorax eine beginnende Pneumonie zeigte. Diese konnte antibiotisch erfolgreich behandelt werden, so dass die Beschwerdesymptomatik nach einigen Tagen rückläufig war und im Röntgenkontrollbild ein regelrechter Befund nachgewiesen wurde.

Bei einem Patienten musste vierzehn Tage nach dem operativen Eingriff eine antibiotische Therapie mit Penicillin V (Isocillin®) durchgeführt werden, da er ausgehend von einer apikalen Parodontitis eines zerstörten Zahnes einen submukösen Abszess entwickelt hatte. Die Abszessentlastung erfolgte durch die Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten (Abteilung für Zahnerhaltung und Parodontologie) am Universitätsklinikum des Saarlandes. Wegen einer symptomatisch gewordenen Divertikulitis im linksseitigen Hemikolon wurde ein Studienteilnehmer zur Reduktion der intestinalen Keimflora sieben Tage nach der Operation unter anderem mit einer Antibiose in Form von Metronidazol (Clont®) und Levofloxazin (Tavanic®) behandelt.

Auch ein nach der PLIF-Spondylodese aufgetretener unklarer Fieberschub mit unspezifischen Entzündungszeichen machte bei einem Patienten zum Schutz der eingesetzten Implantate eine antibiotische Abdeckung notwendig.

Bei allen übrigen Studienpatienten verlief der stationäre Aufenthalt fieberfrei und ohne Notwendigkeit einer Antibiose.

Periphere neurologische Symptome, die unmittelbar nach der Operation noch nicht festzustellen waren, sich jedoch im Laufe des stationären Aufenthaltes entwickelten, konnten bei 7 der an der Studie teilnehmenden Patienten (30,4 %) nachgewiesen werden.

Sensibilitätsstörungen am Bein traten in Form von Hypästhesien in vier Fällen auf. Die Beschwerden waren jedoch bei allen Patienten bis zum Zeitpunkt der Entlassung ohne Therapie nahezu vollständig rückläufig.

Zwei Studienteilnehmer wiesen nach dem Eingriff eine von der Halswirbelsäule ausgehende neurologische Symptomatik auf, welche auf sich dort befindliche degenerative Veränderungen und die Operationslagerung zurückgeführt wurde. Dabei zeigte sich bei einem Patienten eine Störung der Motorik in Form einer mäßigen Abduktionsschwäche der Arme, die mit Cortison und B-Vitaminen therapiert wurde. Sensible Beschwerden im Handbereich besserten sich im anderen Fall nach konservativer krankengymnastischer Übungsbehandlung. Ausfälle der Motorik, die sich durch Schmerzzunahme im Bein mit beginnender Zehenheberschwäche äußerten, konnten bei einem Studienteilnehmer zwei Tage nach der Operation nachgewiesen werden. Ein MRT der Lendenwirbelsäule als auch ein anschließend durchgeführtes Myelo-CT zeigten jedoch keinen pathologischen Befund im Bereich des Operationsgebietes. Aufgrund zunehmend stärker werdender Beschwerdesymptomatik bei blanden Laborparametern war letztendlich die Indikation zur Revision gegeben. Daraufhin

zeigten sich die motorischen Störungen des Patienten bis zur Entlassung auch nur zögerlich rückläufig.

Bei 3 Studienpatienten (13 %) war aufgrund von Komplikationen während der stationären Aufenthaltsdauer die Notwendigkeit zu einer operativen Revision gegeben.

Die erste Revision erfolgte sechzehn Tage nach der PLIF-Spondylodese, da der Patient seit dem zwölften postoperativen Tag über zunehmende Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit berichtete. Durch die Revision konnte der Verdacht auf ein mit Liquorverlust verbundenes Duraleck bestätigt und dieses liquordicht verschlossen werden. Laut Operateur war das Duraleck durch eine Redondrainage und nicht etwa durch die intrathekale Instillation der Studienlösung verursacht worden.

Im zweiten Fall wurde die Indikation zur Revision anhand des Auftretens von peripherer neurologischer Symptomatik zwei Tage nach der Operation sowie fehlenden pathologischen Befunden im MRT als auch Myelo-CT und blanden Laborparametern gestellt (siehe oben). Die am zehnten Tag nach dem Ersteingriff durchgeführte Revision beinhaltete eine Neurolyse noch komprimierter Spinalnervenzurzel durch eine knöcherne Foramenerweiterung.

Aufgrund einer zunehmenden postoperativen Schmerzsymptomatik und einem im daraufhin durchgeführten MRT nachgewiesenen intraspinalen Wundhämatom mit Myelonkompression musste bei einem Patienten sieben Tage nach der PLIF-Spondylodese eine Reoperation vorgenommen werden. Bei der Hämatomausräumung konnte keine direkte Blutungsquelle lokalisiert werden. Auch die Dura mater war intakt, so dass ein Liquorverlust ausgeschlossen werden konnte.

4.7 „Outcome“-Parameter

Im Hinblick auf die so genannten „Outcome“-Parameter lagen zwischen der Morphin- und Placebogruppe keine statistisch signifikanten Differenzen vor (Tabelle 7).

Tab. 7: „Outcome“-Parameter

	Morphin	Placebo
Dauer des Aufwachraumaufenthaltes (min)	45,2 ± 11	47,6 ± 19
Dauer des Wachstationsaufenthaltes (h)	20,8 ± 4	19,2 ± 2
Postoperative Krankenhausliegedauer (d)	14,8 ± 4	15,3 ± 4
Krankenhausliegedauer insgesamt (d)	17,0 ± 4	17,4 ± 4
Zeitraum zwischen Operation und weitgehend selbständiger Mobilisation der Patienten (d)	6 (1-13)	6 (2-11)

Darstellung der Daten als Mittelwert ± Standardabweichung oder Median (Spannweite)

Bezüglich der Mobilisation der Studienpatienten nach der Operation konnte bei allen ein weitgehend identisches Prozedere beschrieben werden.

Begonnen wurde mit der ersten Mobilisation bzw. der krankengymnastischen Übungsbehandlung der Patienten in der Regel einen Tag nach dem Eingriff auf deren Station unter Anleitung eines Physiotherapeuten. Dabei mussten alle Patienten ein durch den Orthopäden verordnetes Korsett tragen. Die stabilisierende Wirbelsäulengymnastik erfolgte unter Vollbelastung, jedoch schmerzadaptiert an zwei Unterarmgehstützen.

Der in Tabelle 7 erwähnte Zeitraum zwischen der Operation und der weitgehend selbständigen Mobilisation der Patienten stellt die Zeitspanne dar, nach der ein erstes postoperatives eigenständiges Fortbewegen auf Stationsebene ohne krankengymnastische Anleitung möglich war.

Zum Zeitpunkt der Entlassung wurde allen Patienten empfohlen, die Wirbelsäule noch für insgesamt zwölf Wochen im Überbrückungsmieder ruhig zu stellen sowie die begonnene krankengymnastische Übungsbehandlung einschließlich der Rückenschule fortzuführen. Auf das Heben schwerer Lasten bzw. tiefes Bücken sollte außerdem für den Zeitraum von sechs Monaten verzichtet werden.

Die Entlassung aller Patienten erfolgte nach dem stationären Aufenthalt zunächst nach Hause. Eine Verlegung innerhalb des Universitätsklinikums außerhalb der orthopädischen Klinik oder in ein Zweitkrankenhaus wurde in einem Fall notwendig (siehe oben).

Zur klinischen Untersuchung und radiologischen Kontrolle der Wirbelsäule wurde mit den Patienten sechs Wochen nach der Operation ein Termin zur Wiedervorstellung in der Wirbelsäulensprechstunde vereinbart.

Für 37 Patienten (80,4 %) konnte für drei Monate nach dem Eingriff eine Anschlussheilbehandlung (AHB) beantragt werden. Die Rehabilitationsmaßnahme diente der Korsettentwöhnung und wurde zwölf Wochen postoperativ durchgeführt, da zu diesem Zeitpunkt erst eine ausreichende Stabilität in den fusionierten Wirbelsäulensegmenten ohne Überbrückungsmieder vorhanden war. Bei sieben Patienten (15,2 %) konnte die Durchführung einer Rehabilitationsmaßnahme nicht eruiert werden. Zwei Patienten (4,3 %) lehnten die AHB ab, woraufhin ihnen eine weitere ambulante krankengymnastische Übungsbehandlung empfohlen wurde.

5. Diskussion

5.1 Pharmakologie von intrathekal appliziertem Morphin

Ummenhofer et al. (146) entwickelten im Jahr 2000 ein Multikompartimentmodell zur Beschreibung der Pharmakologie von intrathekal applizierten Opioiden.

Nach der Verabreichung in den Subarachnoidalraum verteilen sich die Medikamente zunächst in der Zerebrospinalflüssigkeit. Dabei bewegen sich die intrathekal injizierten Opiode entweder mit dem Liquor in Richtung Gehirn, dringen in das Rückenmark ein oder treten durch die Dura mater in den Epiduralraum über, wo ihre Aufnahme in das epidurale Fett erfolgt. Durch eine Diffusion der Opiode in das venöse Gefäßsystem von Rückenmark und Epiduralraum gewinnen diese Anschluss an die Blutzirkulation.

Die klinischen Eigenschaften der einzelnen Opiode als auch ihr Wirkungseintritt und ihre Wirkungsdauer hängen maßgeblich von der Lipidlöslichkeit, Molekülgröße und Molekülform des verwendeten Medikamentes ab.

Morphin wird als Prototyp der hydrophilen Opiode angesehen und dringt aufgrund seiner geringen Lipidlöslichkeit nach intrathekaler Applikation langsam in das Rückenmark ein. Dort bindet es in geringem Maße an unspezifische Rezeptoren in der weißen Substanz und größtenteils an spezifische Opioidrezeptoren in der Substantia gelatinosa des Rückenmarkshinterhorns. Der Übertritt von Morphin durch die Dura mater in den Epiduralraum erfolgt ebenfalls verzögert und die Bindung an das dort vorhandene Fett ist begrenzt. Im Gegensatz zu den lipophilen Opioiden diffundiert es über den spinalen Venenplexus auch nur langsam in den Blutkreislauf ab. In kranial gelegenen Bereichen scheint es sogar eine Wiederaufnahme von Morphin aus der systemischen Zirkulation in das Rückenmark zu geben.

Als Ergebnis dieser Verteilung in der Zerebrospinalflüssigkeit bleibt Morphin in relativ hoher Konzentration im Liquor vorhanden, was seinen langsamen Wirkungseintritt, die ausgedehnte und anhaltende rostrale Ausbreitung sowie seine lange Wirkungsdauer erklärt (117).

Die Hauptwirkorte von intrathekal verabreichtem Morphin sind die Opioidrezeptoren auf spinaler als auch auf supraspinaler Ebene, von denen drei Klassen unterschieden werden: μ -, κ - und δ -Rezeptoren. Da es sich bei Morphin um einen reinen Opioidrezeptoragonisten mit

einer hohen Affinität für μ -Rezeptoren handelt, erfolgt seine Bindung vor allem an μ - und in geringerem Maße auch an κ - und δ -Opioidrezeptoren.

Die Aktivierung der μ -Opioidrezeptoren führt zu Analgesie, Atemdepression, Nausea und Emesis, Obstipation, Bradykardie, Miosis, Euphorie, Toleranz und Abhängigkeit. Dabei werden die spinale als auch die supraspinale Analgesie über den Rezeptorsubtyp μ_1 vermittelt, während Atemdepression und Obstipation hauptsächlich auf der Aktivierung von μ_2 -Rezeptoren beruhen.

Auch bei den κ -Opioidrezeptoren werden einzelne Subtypen unterschieden, wobei die κ_1 -Rezeptoren für eine Analgesie auf spinaler Ebene und die κ_3 -Rezeptoren für eine Dämpfung des Schmerzes auf supraspinaler Ebene verantwortlich sind. Die pharmakologischen Wirkungen der κ_2 -Rezeptoren sind bisher noch nicht bekannt. Zudem führt die Aktivierung der κ -Rezeptoren zu Sedierung, Miosis und Dysphorie.

Die δ -Opioidrezeptoren vermitteln eine Analgesie auf supraspinaler und auf spinaler Ebene, Atemdepression, Hypotension und Toleranz (92).

5.2 Schmerztherapeutische Effekte der intrathekalen Morphinapplikation

Akute Schmerzen unterschiedlicher Intensität sind aufgrund einer Schädigung oder Zerstörung von Geweben und Nerven nach allen Operationen vorhanden. Sie sind in der frühen postoperativen Phase am stärksten und werden im weiteren Verlauf zunehmend geringer.

Die bei der posterioren lumbalen interkorporellen Fusions - Spondylodese auftretenden somatischen Schmerzen werden in Oberflächenschmerz und Tiefenschmerz eingeteilt.

Der Oberflächenschmerz, welcher als hell oder scharf beschrieben wird, ist gut lokalisierbar und entsteht durch die Verletzung der Haut. Der Tiefenschmerz hingegen wird durch die Zerstörung von Faszien und der Muskulatur hervorgerufen und tritt auch in Gelenken, Knochen und Bindegewebe auf. Er wird als dumpf oder diffus empfunden, ist somit schlecht zu lokalisieren und strahlt in die Umgebung aus. Neben dem starken somatischen Tiefenschmerz sind oftmals auch schwere Reflexspasmen der Muskulatur vorhanden (92).

Die postoperativen Schmerzen, welche einen hellen, scharfen Charakter aufweisen, werden schnell über dünne, myelinisierte A- δ -Fasern und diejenigen mit einem dumpfen, diffusen Charakter langsam über unmyelinisierte C-Fasern zu den pseudobipolaren Neuronen in den posterioren Ganglien und von dort zu den Neuronen in der Substantia gelatinosa des lateralen Rückenmarkhinterhorns geleitet. Von hier werden die nozizeptiven Impulse durch exzitatorische Peptide (Substanz P) oder Aminosäuren (Glutamate, Aspartate) über zwischengeschaltete Neurone der Schmerzleitung des Tractus spinothalamicus und des Tractus spinoreticularis, welche als Vorderseitenstrang zusammengefasst werden, primär auf der kontralateralen Seite des Rückenmarkes zunächst zum Hirnstamm übertragen. Die nozizeptiven Signale ziehen dann zum Thalamus und der Formatio reticularis, von wo sie in den sensorischen Kortex projiziert werden und ihre Wahrnehmung erfolgt (46).

Endogene absteigende Schmerzkontrollsysteme, die eine Aktivitätsminderung zentraler nozizeptiver Systeme bewirken und auf diese Weise den Schmerz dämpfen, liegen in der Substantia grisea centralis des Mittelhirns und im Bereich des Nucleus raphe magnus.

Am Kontrollsystem der Nozizeption sind außerdem Opioidrezeptoren mit ihren körpereigenen Liganden in Form von Enkephalinen, Endorphinen und Dynorphinen beteiligt (92).

Die schmerzdämpfende und schmerzausschaltende Wirkung von Morphin ist weitgehend selektiv. Während kontinuierlicher, dumpfer Schmerz besser gedämpft wird als intermittierender, scharfer Schmerz, bleiben andere Sinnesmodalitäten wie Temperaturwahrnehmung, grobe Druck- und Tastempfindung, die ebenfalls über den Tractus spinothalamicus vermittelt werden, unbeeinträchtigt. Ebenfalls unbeeinflusst sind die motorischen und sympathischen Efferenzen.

Morphin beeinflusst jedoch nicht nur das Schmerzempfinden, sondern durch seine euphorisierende Wirkung auch die affektive Reaktion auf Schmerzen. Die Toleranz gegenüber Schmerzen wird größer, selbst wenn deren Perzeption nur wenig verändert ist (92).

Die analgetische Wirkung von intrathekal appliziertem Morphin erfolgt auf spinaler Ebene und an multiplen supraspinalen Orten des ZNS, durch Aufnahme in den systemischen Blutkreislauf möglicherweise auch an peripheren Opioidrezeptoren (56).

Die Besetzung von überwiegend μ_1 -Opioidrezeptoren und deren Stimulation verhindern über eine Hemmung der Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter als auch eine Aktivierung inhibitorischer Zwischenneurone eine Weiterleitung der Schmerzimpulse zu höheren Zentren

im Gehirn. Dabei scheint vor allem in der Substantia gelatinosa des Rückenmarkhinterhorns, im Bereich des Nucleus raphe magnus und des Locus coeruleus der Formatio reticularis sowie in der Substantia grisea periaquaeductalis, dem Mittelhirn und im Bereich des dritten Ventrikels eine erhöhte Rezeptorendichte vorzuliegen, da eine dortige experimentelle Instillation von Morphin eine ausgeprägte Analgesie hervorruft (92).

Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften weist intrathekal appliziertes Morphin als hydrophiles Opioid mit einer hohen Rezeptoraffinität bei einer verwendeten Dosis zwischen 0,1 und 0,5 mg einen langsamen Wirkungseintritt nach 45 bis 75 Minuten und eine lange Wirkungsdauer von 18 bis 24 Stunden auf (117). Die relativ hohe Liquorkonzentration als auch die ausgedehnte und anhaltende rostrale Ausbreitung von 2 bis 8 Stunden führen zu einer weitreichenden Analgesie um die Injektionsstelle (38).

Die Dosis-Wirkungs-Beziehung von intrathekal verabreichtem Morphin beschreibt einen Ceiling-Effekt bezüglich seiner analgetischen Komponente, wobei ansteigende Dosierungen nicht zu einem proportionalen Anstieg der Dauer der Schmerzfreiheit führen, sondern lediglich die Inzidenz der Nebenwirkungen erhöhen (1, 117, 155).

5.3 „Patienten kontrollierte Analgesie“ mit Piritramid

In der hier vorgestellten Studie konnten sich die Patienten bei sehr starken postoperativen Schmerzen über eine PCA-Pumpe das Opioid Piritramid verabreichen.

Während die „Patienten kontrollierte Analgesie“ in der Verumgruppe neben der intrathekalen Morphingabe als zusätzliche Schmerztherapie angesehen wurde, war sie für die Placebogruppe die einzige Möglichkeit, vorhandene postoperative Schmerzen bei Bedarf zu lindern.

Die Anwendung einer i.v. PCA-Pumpe zur postoperativen Schmerztherapie ist ein weit verbreitetes Verfahren und findet bei den Patienten aufgrund einer gewissen Kontrolle über ihre Schmerzen eine hohe Akzeptanz. Das therapeutische Konzept dieser Selbstapplikation von Medikamenten, die in der Regel Opioide umfassen, geht davon aus, dass die Patienten ihre Schmerzintensität und die Qualität der Analgetikabehandlung am besten beurteilen können. Auch wird bei diesem Verfahren die große Variabilität des postoperativen Schmerzes

und der Wirkung des eingesetzten Opioids effektiver als bei herkömmlichen Verfahren berücksichtigt und hierdurch eine ungenügende Schmerztherapie weitgehend vermieden (92). In der Tat konnte anhand einer Vielzahl von Studien gezeigt werden, dass die „Patienten kontrollierte Analgesie“ eine optimale individuelle Titration der Schmerzfreiheit ermöglicht und somit auch die Patientenzufriedenheit in Bezug auf die postoperative Schmerztherapie erhöht (8).

Bei Piritramid handelt es sich um einen reinen μ -Opioidrezeptoragonisten, der in Deutschland das am häufigsten für die postoperative Schmerztherapie eingesetzte Opioidanalgetikum ist (87). Es besitzt mit seiner relativen Potenz von 0,7 in Bezug auf Morphin ähnliche analgetische Eigenschaften (36, 53, 68, 76, 93), zeigt jedoch bei der intravenösen Verabreichung eine wesentlich längere Wirkungsdauer von 4 bis 6 Stunden (53, 77, 157). Der schnelle Wirkungseintritt von Piritramid liegt bei 2 bis 4 Minuten (53, 125, 157).

Hinsichtlich der opioidinduzierten Nebenwirkungen treten hämodynamische Veränderungen, Nausea und Emesis bei der Behandlung mit Piritramid im Vergleich zu Morphin seltener auf (53, 68, 76, 93, 125, 157). Der atemdepressorische Effekt scheint bei beiden Medikamenten gleich stark zu sein (44, 53, 95, 157), während Piritramid eine ausgeprägte sedierende Eigenschaft aufweist (76, 102, 125).

Die Kombination aus spinaler und systemischer Opioidapplikation zeigt eine synergistische Wirkungsweise (170). Folglich bietet somit die intrathekale Morphininjektion in Verbindung mit der Piritramidgabe über die PCA-Pumpe möglicherweise Vorteile im Hinblick auf eine Verbesserung der postoperativen Schmerztherapie nach dorsaler Wirbelsäulenstabilisierung. Da es hierbei jedoch auch zu einer Potenzierung der opioidinduzierten Nebenwirkungen kommen kann, sollten möglichst niedrige Dosierungen des Medikamentes, welches über die PCA-Pumpe zugeführt wird, eingestellt werden (156). Neben der Schmerzbeurteilung anhand der Visuellen Analogskala wird der auf diese Weise verabreichte Analgetikakonsum als weiterer Indikator für die Wirksamkeit der intrathekalen Morphinapplikation angesehen.

Für die alleinige Schmerztherapie in Form der „Patienten kontrollierten Analgesie“ mit Piritramid ist ebenfalls eine effektive postoperative Schmerzlinderung nachgewiesen (36, 93, 102, 148). Bei diesem Verfahren zeigt insbesondere die lange Umverteilungshalbwertszeit von Piritramid einen Vorteil, da dadurch, trotz intermittierender Verabreichung von i.v. Boli, am Wirkort eine kontinuierlich gleich bleibende Konzentration des Opioids aufrechterhalten wird (77).

5.4 Postoperative Schmerzintensität und zusätzlicher Analgetikabedarf

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss von 0,4 mg intrathekal appliziertem Morphin auf die postoperative Schmerzintensität und den zusätzlichen Analgetikabedarf nach durchgeführter posteriorer lumbaler interkorporeller Fusions - Spondylodese untersucht.

Im Hinblick auf die VAS-Werte in Ruhe gaben die Patienten der Morphingruppe über den postoperativen Studienverlauf weitaus weniger Schmerzen an als die Studienteilnehmer der Placebogruppe. Dieser Effekt reflektiert die Effektivität der postoperativen Analgesie durch die intrathekale Verabreichung von Morphin.

Die unmittelbar nach der Operation im Vergleich zur präoperativen Ausgangssituation vorhandenen signifikant höheren Schmerzen in der Verumgruppe könnten durch eine verzögerte Diffusion des hydrophilen Opioids zunächst zu seinen auf spinaler Ebene gelegenen Wirkorten erklärt werden. Betrachtet man den Zeitraum zwischen Injektion der Studienlösung und Aufwachraumbeginn, der mit $35,6 \pm 7$ Minuten angegeben wurde, und berücksichtigt zudem noch den dreißigminütigen Aufenthalt der Patienten im Aufwachraum, so fiel der erste Befragungszeitpunkt der Studienteilnehmer genau in das Zeitintervall von 45 bis 75 Minuten, nach dem der langsame Wirkungseintritt von intrathekal appliziertem Morphin beschrieben wird.

Zu den Zeitpunkten 4 und 8 Stunden nach der Operation hatte das Opioid seine maximale analgetische Wirkung erreicht, da hier ein signifikanter Schmerzstärkeunterschied zwischen den beiden Patientenkollektiven zu verzeichnen war. Die zusätzliche rostrale Ausbreitung zu den Wirkorten auf supraspinaler Ebene, die bis zu 8 Stunden nach der Injektion anhalten kann, mag aus pharmakodynamischer Sicht diese klinische Beobachtung erklären.

Die gegen Studienende in beiden Gruppen vorliegenden nahezu gleich starken Schmerzen weisen auf eine Abnahme des schmerztherapeutischen Effektes von spinalem Morphin annähernd 12 bis 20 Stunden nach seiner Verabreichung hin. Diese Beobachtung stimmt mit der in der Literatur angegebenen Wirkungsdauer des Opioids von 18 bis 24 Stunden nach seiner Gabe in den Subarachnoidalraum überein. Die Annahme wird zudem durch die Feststellung unterstützt, dass der vierstündliche Piritramidverbrauch in der Morphingruppe ab 12 Stunden wieder zunahm und annähernd 20 Stunden nach der intrathekalen Applikation von Morphin etwa das Niveau der Placebogruppe erreicht hatte.

Die Tatsache, dass die Patienten der Verumgruppe im Gegensatz zu denen der Placebogruppe nach Erreichen der maximalen analgetischen Wirkung von Morphin während des weiteren

postoperativen Studienverlaufes signifikant weniger Schmerzen als vor der Operation erfahren mussten, zeigt einen weiteren Vorteil des angewendeten Verfahrens.

Bezüglich der VAS-Werte beim Anwinkeln der Beine gaben die Patienten der Morphingruppe über den postoperativen Studienverlauf ebenfalls weniger Schmerzen an als die Studienteilnehmer der Placebogruppe.

Der langsame Wirkungseintritt von intrathekal appliziertem Morphin machte sich auch hier durch unmittelbar nach der Operation im Vergleich zur präoperativen Ausgangssituation vorhandene signifikant höhere Schmerzen in der Verumgruppe bemerkbar.

Im Gegensatz zu den Schmerzen in Ruhe scheint das intrathekal verabreichte Opioid weniger Einfluss auf die Schmerzen bei Bewegung zu haben, da in dem Zeitraum der maximalen analgetischen Wirkung zwischen 4 und 8 Stunden nach der Operation kein signifikanter Schmerzstärkeunterschied in den beiden Patientenkollektiven zu verzeichnen war.

Zudem waren die Schmerzen beim Anwinkeln der Beine bereits annähernd 12 Stunden nach der Injektion von Morphin in den Subarachnoidalraum und nicht erst gegen Studienende in beiden Gruppen nahezu gleich stark. Diese Beobachtung bekräftigt die Vermutung einer Abnahme des schmerztherapeutischen Effektes von spinalem Morphin hinsichtlich dynamischer Schmerzen.

Auf die Ursachen der unterschiedlichen analgetischen Wirksamkeit von intrathekal verabreichtem Morphin im Hinblick auf die postoperativen Schmerzen in Ruhe und bei Mobilisation wird in Kapitel 5.4.1 näher eingegangen.

Angesichts der insgesamt gesehen effektiven Analgesie von intrathekal appliziertem Morphin auf die postoperativen Schmerzen in Ruhe und beim Anwinkeln der Beine war der zusätzliche Piritramidverbrauch nach der Operation in der Verumgruppe deutlich signifikant geringer als in der Placebogruppe.

Betrachtet man im einzelnen den Piritramidverbrauch der Morphingruppe in den Zeitabschnitten zwischen Operationsende und 30 Minuten im AWR, 0,5 und 4 Stunden als auch 4 und 8 Stunden postoperativ, so kann man feststellen, dass der signifikant abnehmende, zusätzliche Analgetikakonsum mit den Zeiten zusammenfiel, in denen das intrathekal verabreichte Morphin zu wirken begann, bis es schließlich aufgrund der Besetzung von Opioidrezeptoren im Gehirn und Rückenmark in dem Zeitraum zwischen 4 und 8 Stunden nach der Operation seine maximale analgetische Wirkung entfaltete.

Auch die geringe Anforderung von titrierten Piritramid-Boli zum Aufsättigen im Aufwachraum sprechen für die hier bereits vorliegende analgetische Wirkung von Morphin, die normalerweise zwischen 45 und 75 Minuten nach seiner Injektion einsetzt.

In den folgenden Intervallabständen stieg der zusätzliche Analgetikakonsum in der Verumgruppe leicht an, was mit der zu diesen Zeitpunkten abnehmenden analgetischen Wirkung des intrathekalen Opioids in Zusammenhang gebracht werden könnte. Wieder stärker auftretende Schmerzen wurden von den Studienteilnehmern anhand der „Patienten kontrollierten Analgesie“ mit Piritramid behandelt, so dass diese annähernd 20 Stunden nach der Gabe von Morphin in den Subarachnoidalraum etwa das Niveau der Placebogruppe erreicht hatten.

Ähnliche Ergebnisse wie in der dargestellten Arbeit konnten in den bislang existierenden Studien, die sich mit der Applikation von intrathekalem Morphin zur postoperativen Analgesie im Rahmen von dorsalen Repositionsspondylodesen beim Erwachsenen beschäftigen, nachgewiesen werden.

Die Untersuchungen, in denen relativ hohe Dosierungen des intrathekal verabreichten Opioids angewendet wurden, zeigten unterschiedliche Resultate im Hinblick auf die postoperative Schmerzintensität und den zusätzlichen Analgetikabedarf.

Blacklock et al. (13) verwendeten 1 mg intrathekales Morphin und beobachteten ihre Studienteilnehmer über einen Zeitraum von fünf Tagen nach der Operation. Das angewendete Verfahren führte bei den Patienten der Verumgruppe zu einer effektiven Analgesie von bis zu 24 Stunden nach dem Eingriff, ohne dass diese sich eine zusätzliche Schmerzmedikation in Form von Opioid- bzw. Nichtopioidanalgetika verlangen mussten. Ein Reboundeffekt bezüglich der postoperativen Schmerzen führte jedoch zwischen dem zweiten und fünften Tag nach dem Eingriff zu einem mehr als doppelt so hohen Analgetikakonsum in der Morphingruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe. Obwohl die Kontrollgruppe am ersten postoperativen Tag weitaus mehr zusätzliche Schmerzmedikation benötigte als die Verumgruppe, so war der Analgetikaverbrauch während des gesamten Studienzeitraumes zwischen den beiden Patientenkollektiven nicht signifikant unterschiedlich.

In Bezug auf die hier vorgestellte Studie konnte die längere Wirkungsdauer des intrathekalen Morphins ohne zusätzliche Schmerzmedikation in der Arbeit von Blacklock et al. trotz

beschriebenem Ceiling-Effekt möglicherweise durch die Verwendung einer wesentlich höheren Opioiddosis erklärt werden.

Den beobachteten Reboundeffekt hinsichtlich der postoperativen Schmerzen mit einem konsekutiven Anstieg des zusätzlichen Analgetikakonsums führten die Autoren auf eine bessere Mobilisation der Patienten der Verumgruppe unmittelbar nach dem Eingriff zurück. Da diese sich aufgrund der anfänglichen Schmerzfreiheit mehr bewegten als die Patienten der Kontrollgruppe, stiegen die postoperativen Schmerzen bei nachlassender analgetischer Wirkung von Morphin umso stärker an und wurden zudem von einem aus der zu frühen und intensiven Mobilisation resultierenden paravertebralen Spasmus begleitet. Folglich war eine erhöhte Analgetikaapplikation notwendig, um die Schmerzen in den folgenden Tagen effektiv zu lindern. Eine alternative Erklärung für diese Beobachtung suchten Blacklock et al. in einer verminderten Bildung von endogenen Opioiden, welche durch die Bindung des intrathekalen Morphins an die Opioidrezeptoren verursacht worden war. Da Morphin eine höhere Affinität für Opioidrezeptoren besitzt als Enkephaline, Endorphine und Dynorphine, könnte seine Besetzung der Rezeptoren eine Feedbackreduktion im Hinblick auf die Produktion der endogenen Opiode ausgelöst haben. Die somit nicht mehr für die postoperative Analgesie zur Verfügung stehenden Enkephaline, Endorphine und Dynorphine führten zu verstärkten Schmerzen mit einem konsekutiven Anstieg des zusätzlichen Analgetikakonsums, nachdem die schmerztherapeutische Wirkung von Morphin 24 Stunden nach der Operation nachgelassen hatte.

In der Studie von France et al. (47) konnten in Bezug auf die Wirkungsdauer von intrathekal appliziertem Morphin und den zusätzlichen Analgetikabedarf ähnliche Daten wie in der Arbeit von Blacklock et al. (13) erhoben werden.

Die Autoren verwendeten mit einer durchschnittlichen Morphinmenge von 0,91 mg eine vergleichbar hohe Dosis wie Blacklock et al., beobachteten ihre Patienten jedoch nur über einen Zeitraum von insgesamt 48 Stunden nach der Operation. Dabei konnten sie in den ersten 24 Stunden postoperativ, im Vergleich zur Placebogruppe, geringere Schmerzen in der Verumgruppe feststellen, die von einem signifikant niedrigeren zusätzlichen Morphinkonsum über die zur Verfügung gestellte PCA-Pumpe begleitet waren. Im Beobachtungsintervall von 24 bis 48 Stunden nach dem Eingriff waren die Schmerzen in der Morphingruppe höher als in der Placebogruppe, wobei der Schmerzstärkeunterschied 12 Stunden vor Studienende statistische Signifikanz erreichte. Hinsichtlich des zusätzlichen Analgetikaverbrauches war in

der Verumgruppe in diesem Zeitraum ebenfalls ein erhöhter Schmerzmittelbedarf zu verzeichnen.

Die auch in der Studie von France et al., im Vergleich zur vorliegenden Arbeit, vorhandene längere Wirkungsdauer des intrathekal verabreichten Morphins konnte womöglich ebenfalls durch die Verwendung einer wesentlich höheren Opioiddosis erklärt werden.

Der nach 24 Stunden beobachtete Schmerzanstieg bei den Patienten der Morphingruppe als auch ihr zunehmender Analgetikakonsum in diesem Zeitraum waren jedoch wesentlich moderater als in der Studie von Blacklock et al. und wurden auf die dort bereits erwähnte verminderte Bildung von endogenen Opioiden nach der Applikation von Morphin in den Subarachnoidalraum zurückgeführt.

Urban et al. (147) untersuchten zwei unterschiedliche, auf das Körpergewicht der Studienpatienten bezogene Morphindosierungen, die umgerechnet einer durchschnittlichen intrathekal applizierten Opioidmenge von 0,7 mg bzw. 1,4 mg entsprachen. Die Dauer der Studie umfasste die ersten 24 Stunden nach der Operation. Bezüglich der postoperativen Schmerzintensität und des zusätzlichen Analgetikaverbrauches konnten die Autoren bei den Patienten, welche 20 µg/kg KG intrathekales Morphin erhalten hatten, die besten Ergebnisse nachweisen. Ihre Schmerzen waren unmittelbar nach dem Eingriff im Aufwachraum signifikant geringer als die der Kontrollgruppe und der Verumgruppe, deren Patienten 10 µg/kg KG intrathekales Morphin injiziert bekamen. Auch blieben diese Studienteilnehmer über eine signifikant längere Zeitspanne ohne zusätzliche Analgesie in Form einer PCA-Pumpe mit Morphin schmerzfrei, verlangten sich jedoch nach deren Anschließen lediglich in den ersten 12 Stunden nach der Operation signifikant weniger Opioidboli als die beiden anderen Gruppen. Die postoperativen Durchschnittsschmerzwerte unterschieden sich in allen drei Patientenkollektiven über den gesamten Studienzeitraum von 24 Stunden nach dem Eingriff nicht signifikant voneinander.

In Bezug auf diese Daten zeigte die intrathekale Verabreichung von 20 µg/kg KG Morphin ähnliche Resultate wie sie bei den Studienpatienten in der dargestellten Arbeit vorlagen.

Die unmittelbar nach der Operation im Aufwachraum bereits stark ausgeprägte Analgesie war in unserer Studie aufgrund des zu diesem Zeitpunkt erst beginnenden Wirkungseintritt des intrathekal applizierten Morphins jedoch noch nicht vorhanden. In der Arbeit von Urban et al. konnte sie auf die wesentlich höhere Opioiddosis mit einem schnelleren Wirkungsbeginn zurückgeführt oder durch die Tatsache erklärt werden, dass die hier verwendete Morphindosis bereits 2 bis 3 Stunden vor Operationsende in den Subarachnoidalraum injiziert wurde und

das Opioid somit im Aufwachraum schon seine maximale analgetische Wirkung erreicht hatte.

Die Schmerzfreiheit ohne zusätzliche Analgesie in Form einer PCA-Pumpe mit Morphin umfasste in der Verumgruppe, deren Patienten 20 µg/kg KG des Opioids erhalten hatten, annähernd die ersten fünf Stunden nach dem Eingriff. Sie fiel in unserer Studie mit dem Zeitraum zusammen, in dem das intrathekal verabreichte Morphin zu wirken begann, bis es schließlich aufgrund der Besetzung von Opioidrezeptoren im Gehirn und Rückenmark in dem Zeitraum zwischen 4 und 8 Stunden nach der Operation seine maximale analgetische Wirkung entfaltete, die sich in einem signifikanten Schmerzstärkeunterschied zwischen den beiden Patientenkollektiven widerspiegelte. Analog zu der Studie von Urban et al. waren die Patienten in der hier vorgestellten Arbeit in der ersten Zeit nach dem Eingriff, zwar mit zusätzlicher Analgesie, ebenfalls weitgehend schmerzfrei. Der ergänzende Piritramidbedarf konnte jedoch als gering angesehen werden, da er in den betroffenen Intervallabständen signifikant niedriger war als in der Placebogruppe. Auch die Verumgruppe, deren Patienten 20 µg/kg KG des Opioids injiziert bekamen, verlangte sich nach dem Anschließen der PCA-Pumpe in den ersten 12 Stunden postoperativ signifikant weniger Opioidboli als die beiden anderen Gruppen.

Aus dem Gesagten wird ersichtlich, dass der letztendliche analgetische Effekt von intrathekal verabreichtem Morphin höher ist, als durch die gemessenen Differenzen auf der Visuellen Analogskala angegeben, da der verminderte zusätzliche i.v. Piritramidkonsum mit in die Kalkulation einfließen muss.

Vergleicht man die Ergebnisse der Studie von Urban et al. mit denen der beiden vorhergehenden Arbeiten, so stellt man fest, dass hier trotz der hohen Morphindosierung von 20 µg/kg KG die, wie bei Blacklock et al. (13) und France et al. (47) beschriebene, lange Wirkungsdauer des intrathekal applizierten Opioids von 24 Stunden nach der Operation nicht erreicht werden konnte. Stattdessen entsprachen die Daten eher den Resultaten der eigenen Studie, in der die Patienten eine niedrige Dosis von 0,4 mg Morphin in den Subarachnoidalraum verabreicht bekamen.

Eine mögliche Erklärung dieser Tatsache war eventuell in der körperrgewichtsadaptierten Morphindosierung zu suchen, da bei dieser Vorgehensweise nicht immer die hohe, durchschnittlich berechnete intrathekale Opioidmenge von 1,4 mg appliziert wurde.

In der Studie von Johnson et al. (70) wurde die intrathekale Applikation von 1,5 mg bis 2,5 mg Morphin mit einer kontinuierlich epidural zugeführten Infusion des Opioids im Hinblick

auf die postoperative Schmerzintensität und den zusätzlichen Analgetikabedarf verglichen. Die Autoren beobachteten ihre Patienten über 3 Tage nach der Operation und konnten dabei feststellen, dass die Studienteilnehmer, welche in Abhängigkeit vom Körpergewicht intrathekal Morphin injiziert bekamen, in diesen Zeitraum die geringste Schmerzlinderung erfuhren. Der zusätzliche Morphinkonsum über die zur Verfügung gestellte PCA-Pumpe war in der Gruppe über die gesamte Studiendauer höher als bei den Patienten, die mit dem Epiduralkatheter therapiert wurden. Diese wiesen am ersten postoperativen Tag die geringsten Schmerzen auf und hatten insgesamt gesehen den niedrigsten zusätzlichen Analgetikaverbrauch. Die Kontrollgruppe erhielt über den gesamten Beobachtungszeitraum mit dem höchsten Opioidkonsum über die PCA-Pumpe die beste Schmerztherapie aller drei Patientenkollektive.

Obwohl in der Arbeit von Johnson et al. die höchste intrathekale Morphindosierung im Vergleich zu den bisher erwähnten Studien verwendet wurde, schien das angewendete Verfahren hier eine geringe Wirksamkeit bezüglich der Kontrolle der postoperativen Schmerzen und der Verringerung des zusätzlichen Analgetikabedarfs zu haben. Auch in der Arbeit von Urban et al. (147) konnte bereits der abnehmende analgetische Effekt von intrathekal appliziertem Morphin trotz seiner hoher Dosis nicht genau erklärt werden. Johnson et al. führten die Ergebnisse ihrer Untersuchung, mit denen keine statistische Analyse durchgeführt wurde, auf verschiedene Faktoren zurück.

Zum einen konnte das nach dem Eingriff erhöhte subjektive Schmerzempfinden bei den Patienten, welche das Opioid in den Subarachnoidalraum verabreicht bekamen, mit einer größeren Inzidenz von Nebenwirkungen in dieser Gruppe in Form von Pruritus, Nausea und Harnretention in Zusammenhang gebracht werden. Zum anderen machten die Autoren die Methode der Datenerfassung anhand der Visuellen Analogskala dafür verantwortlich. Diese wurde in der Studie von Johnson et al. nicht standardisiert vorgenommen und die Erfragung der Schmerzintensität erfolgte auch nur einmal am Tag, was zu einer kleinen Anzahl vergleichbarer Werte führte. Somit ließ sich auch das Phänomen erklären, dass die Verumgruppe, welche nach der VAS die geringste Schmerzlinderung erfuhr, trotzdem weniger zusätzliche Schmerzmedikation verlangte als die Kontrollgruppe, die laut VAS die geringsten Schmerzen verspürte. Auch die Tatsache, dass die Morphingruppe den niedrigsten präoperativen Ausgangsschmerzwert der drei Studiengruppen angab, erschwerte den Vergleich postoperativ erhobener VAS-Werte. Ein weiterer Grund für die geringe analgetische Wirksamkeit des intrathekal applizierten Morphins war in dem untersuchten Patientenkollektiv der Arbeit von Johnson et al. zu suchen. Die Mehrzahl der

Studienteilnehmer litt schon vor der Operation an chronischen Rückenschmerzen, die bereits über einen längeren Zeitraum mit oralen Opioidanalgetika behandelt wurden und so zu einer Toleranz der Patienten gegenüber Morphin geführt hatten. Auch ein erhöhter Männeranteil in der Verumgruppe, eine bei den meisten Studienteilnehmern vorhandene Adipositas sowie die Variabilität des Operationsumfanges wurden als Grund für die demonstrierten Ergebnisse in Erwägung gezogen.

Um derartige Fehlerquellen zu vermeiden, wurde in unserer Arbeit der Ausschluss von Patienten mit einer chronischen Opioidtherapie gewährleistet sowie auf einen vergleichbaren Geschlechteranteil und Operationsumfang in den beiden Studiengruppen geachtet. Wir konnten zudem zeigen, dass die Merkmale Geschlecht, Body Mass Index als auch die Anzahl der versteiften Wirbelsäulensegmente keinen signifikanten Einfluss auf die durchschnittliche Schmerzstärke nach der Operation aufwiesen. Diese wurde lediglich durch das Alter der Patienten beeinflusst.

Die Untersuchungen, in denen niedrige Dosierungen des intrathekal verabreichten Opioids angewendet wurden, zeigten ebenfalls unterschiedliche Resultate im Hinblick auf die postoperative Schmerzintensität und den zusätzlichen Analgetikabedarf.

Ross et al. (123) verglichen in einer placebokontrollierten Studie die analgetische Wirksamkeit von 0,125 mg, 0,25 mg und 0,5 mg spinalem Morphin über einen Zeitraum von 24 Stunden nach der Operation miteinander. Dabei konnten sie feststellen, dass sich der postoperative Durchschnittsschmerzwert der Verumgruppe, welche 0,125 mg des intrathekalen Opioids erhalten hatte, nicht signifikant gegenüber dem der Placebogruppe unterschied, wohingegen die beiden anderen Morphingruppen im Durchschnitt signifikant niedrigere postoperative Schmerzen angaben als die Placebogruppe. Die Zeit, nach der sich die Studienteilnehmer eine zusätzliche Schmerzmedikation in Form von Morphininjektionen verlangten, nahm mit steigender Dosis des intrathekalen Opioids signifikant zu. Der Analgetikakonsum war in den ersten 24 Stunden nach dem Eingriff in den Verumgruppen signifikant niedriger als in der Placebogruppe, wobei eine dosisabhängige Abnahme zu verzeichnen war.

Wie in der eigenen Arbeit, so konnten auch Ross et al. die Effektivität von intrathekal appliziertem Morphin zur Behandlung postoperativer Schmerzen nach dorsaler Wirbelsäulenstabilisierung nachweisen. Durch die Verabreichung von 0,125 mg, 0,25 mg oder 0,5 mg des Opioids in den Subarachnoidalraum wurde die dosisabhängige analgetische

Wirksamkeit von Morphin gezeigt, wobei 0,25 mg und 0,5 mg die besten Ergebnisse lieferten. Die Autoren empfahlen, die höhere Dosis, welche mit der längsten postoperativen Schmerzfreiheit verbunden war, vorwiegend bei jüngeren, gesunden Patienten anzuwenden, wohingegen 0,25 mg Morphin eher bei älteren Patienten in schlechtem medizinischen Allgemeinzustand oder mit stark sedierender Begleitmedikation gegeben werden sollten, um mögliche Komplikationen zu vermeiden.

Die in unserer Studie verwendeten 0,4 mg des intrathekalen Opioids führten bei den Patienten der Verumgruppe unter Ruhebedingungen ebenfalls zu einem signifikant geringeren postoperativen Durchschnittsschmerzwert im Vergleich zur Placebogruppe. Auch der zusätzliche Analgetikabedarf war hier über den gesamten Studienverlauf von 20 Stunden nach der Operation signifikant niedriger als bei den Patienten, welche die Kochsalzlösung erhalten hatten.

In der Arbeit von Boezaart et al. (14) wurden 0,2 mg, 0,3 mg und 0,4 mg intrathekal appliziertes Morphin im Hinblick auf die postoperative Schmerzintensität und den zusätzlichen Analgetikabedarf einander gegenübergestellt. Die Dauer der Studie umfasste die ersten 24 Stunden nach dem Eingriff, eine Kontrollgruppe wurde nicht untersucht. Unmittelbar nach der Operation als auch 12 Stunden später gaben die Patienten, welche 0,2 mg des Opioids in den Subarachnoidalraum verabreicht bekamen, signifikant stärkere Schmerzen an als die Studienteilnehmer der beiden anderen Gruppen. Diese unterschieden sich hinsichtlich des postoperativen Schmerzverhaltens über den gesamten Beobachtungszeitraum nicht signifikant voneinander und konnten eine effektive Analgesie gewährleisten. Auch eine zusätzliche Schmerzmedikation mit Diclofenac war bei den Patienten, die 0,3 mg bzw. 0,4 mg intrathekales Morphin erhielten, nicht notwendig, wohingegen die andere Gruppe davon Gebrauch machte.

Die unzureichende analgetische Wirkung von 0,2 mg intrathekal appliziertem Morphin führten Boezaart et al. auf die niedrige Dosierung des Opioids zurück, das in diesem Fall ohne zusätzlichen Analgetikakonsum die nach der Fusionsoperation an der Wirbelsäule auftretenden starken Schmerzen nicht ausreichend behandeln konnte. Die Morphindosierungen von 0,3 mg und 0,4 mg lieferten über den gesamten Studienzeitraum eine adäquate postoperative Schmerztherapie, wobei die Studienteilnehmer sogar ohne zusätzliche Schmerzmedikation auskamen. Diese Beobachtung wurde in der eigenen Studie mit der gleichen intrathekalen Opioiddosis, wie bei Boezaart et al. verwendet, nicht gemacht.

So konnten weder die lange Wirkungsdauer von 0,4 mg intrathekalem Morphin bis zu 24 Stunden nach dem Eingriff, noch eine effektive Analgesie ohne ergänzenden Piritramidverbrauch reproduziert werden. Dabei muss jedoch erwähnt werden, dass die Studienteilnehmer unserer Arbeit die PCA-Pumpe mit Piritramid direkt im Anschluss an die PLIF-Spondylodese im Aufwachraum erhielten, um eventuell auftretende Schmerzen sofort behandeln zu können. In der Studie von Boezaart et al. wurde den Patienten bei Bedarf Diclofenac alle 12 Stunden verabreicht, was natürlich die Möglichkeit des zusätzlichen Analgetikakonsums erheblich einschränkte. Die Gabe von Diclofenac erfolgte in der eigenen Arbeit bei allen Studienteilnehmern standardisiert zu den Zeitpunkten 4 bzw. 16 Stunden nach der Operation. Außerdem müssen die Ergebnisse der Studie von Boezaart et al. immer mit dem Hintergrund betrachtet werden, dass hier keine Beurteilung der verwendeten Dosierungen gegen eine Placebogruppe erfolgte.

Bernard et al. (11) und Techanivate et al. (139) untersuchten die analgetische Wirksamkeit von 0,3 mg intrathekal appliziertem Morphin bei Patienten, die in der ersten Studie einer Gruppe mit systemischer Schmerzmedikation in Form einer Clonidin-Fentanyl-Infusion und in der zweiten Arbeit einer Placebogruppe gegenübergestellt wurden.

Bernard et al. (11) beobachteten ihre Patienten über 14 Stunden nach der Operation und konnten sowohl in der Morphingruppe als auch in der Clonidin-Fentanyl-Gruppe vergleichbar niedrige Schmerzwerte über den gesamten Studienverlauf nachweisen. Der zusätzliche Ketoprofenbedarf war in beiden Patientenkollektiven nicht signifikant unterschiedlich.

Die Autoren zeigten in ihrer Studie, dass die Dosis von 0,3 mg des in den Subarachnoidalraum verabreichten Opioids eine gute analgetische Wirksamkeit besaß, wobei der postoperative Durchschnittsschmerzwert der Morphingruppe von 20 auf der Visuellen Analogskala, die von 0 bis 100 reichte, mit dem in Ruhe ermittelten „Durchschnitts-VAS“ der Verumgruppe in unserer Arbeit annähernd übereinstimmt. Folglich scheint zwischen den Dosierungen von 0,3 mg und 0,4 mg des intrathekal verabreichten Morphins eine Vergleichbarkeit hinsichtlich der postoperativen Schmerzintensität vorzuliegen. Bei der Betrachtung des postoperativen Durchschnittsschmerzwertes war jedoch der in der Studie von Bernard et al. und in unserer Arbeit festgelegte unterschiedliche Studienzeitraum von 14 bzw. 20 Stunden nach dem Eingriff zu beachten, so dass der „Durchschnitts-VAS“ bei uns das postoperative Schmerzverhalten über einen wesentlich längeren Zeitraum repräsentiert.

Bei Techanivate et al. (139) umfasste die Studiendauer 48 Stunden nach dem Eingriff. Die Verumgruppe, welche 0,3 mg intrathekales Morphin appliziert bekam, hatte zu den Zeitpunkten 2, 4, 24 und 48 Stunden postoperativ signifikant weniger Schmerzen als die Placebogruppe, der lediglich Kochsalzlösung in den Subarachnoidalraum injiziert wurde. Auch war die Zeit, nach der sich die Patienten der Verumgruppe zusätzliche Morphinboli über die zur Verfügung gestellte PCA-Pumpe verlangten, signifikant länger als bei den Studienteilnehmern der Placebogruppe. Über den gesamten Beobachtungszeitraum konnte ein signifikant niedrigerer kumulativer zusätzlicher Analgetikakonsum in der Morphingruppe nachgewiesen werden.

Die Dosis von 0,3 mg intrathekalem Morphin zeigte in der Studie von Techanivate et al. eine doppelt so lange Wirkungsdauer wie in der Arbeit von Boezaart et al. (14), wobei die Patienten hier auch von der zusätzlichen Schmerzmedikation Gebrauch machten, was in der Studie von Boezaart et al. nicht der Fall war.

Die Schmerzfreiheit ohne zusätzliche Analgesie umfasste in der Verumgruppe annähernd die ersten fünf Stunden nach der Operation, was dem Ergebnis der Arbeit von Urban et al. (147) entsprach, bei der jedoch eine wesentlich höhere Opioiddosis von 20 µg/kg KG verwendet wurde. Diese Beobachtung und die signifikant geringeren Schmerzen 2 und 4 Stunden postoperativ spiegelten die effektive Schmerztherapie von 0,3 mg intrathekalem Morphin in dem Zeitraum wider, der auch in der eigenen Studie mit der maximalen analgetischen Wirkung des Opioids verbunden war.

Ein wie in den Arbeiten von Blacklock et al. (13) und France et al. (47) beschriebener Reboundeffekt hinsichtlich der postoperativen Schmerzen mit einem konsekutiven Anstieg des zusätzlichen Analgetikakonsums konnte in der Studie von Techanivate et al. 24 Stunden nach dem Eingriff nicht beobachtet werden.

In Bezug auf unsere Arbeit schienen 0,3 mg des in den Subarachnoidalraum verabreichten Opioids das gleiche analgetische Wirkungsprofil zu zeigen wie 0,4 mg intrathekales Morphin, was auch schon in der Studie von Bernard et al. (11) verdeutlicht wurde. Auch im Hinblick auf den zusätzlichen Analgetikabedarf bei den Studienpatienten waren die unterschiedlichen Opioiddosierungen miteinander vergleichbar. Lediglich für die lange Wirkungsdauer von 0,3 mg intrathekalem Morphin kann keine schlüssige Erklärung gefunden werden.

5.4.1 Schmerzen in Ruhe und bei Bewegung

In der hier vorgestellten Arbeit war der postoperative Durchschnittsschmerzwert in Ruhe in der Placebogruppe signifikant höher als in der Verumgruppe, wohingegen der „Durchschnitts-VAS“ beim Anwinkeln der Beine keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientenkollektiven aufwies.

Diese Beobachtung zeigt, dass die intrathekale Verabreichung von Morphin in Kombination mit der systemischen Applikation von Piritramid zu einer Verstärkung der postoperativen Analgesie führt, jedoch scheinen die Voraussetzungen dafür unter Ruhebedingungen besser zu sein als bei Bewegung.

Diese Annahme wird auch durch den in der univariaten Kovarianzanalyse nachgewiesenen signifikanten Einfluss der intrathekalen Morphinapplikation auf den postoperativen Durchschnittsschmerzwert in Ruhe belegt, der jedoch nicht beim Anwinkeln der Beine gezeigt werden konnte.

Die Erklärung der unterschiedlichen analgetischen Wirksamkeit des in den Subarachnoidalraum applizierten Opioids im Hinblick auf die postoperativen Schmerzen in Ruhe und bei Mobilisation, insbesondere mit einer Abnahme des schmerztherapeutischen Effektes von spinalem Morphin bezüglich dynamischer Schmerzen, ist in der Komplexität der existierenden schmerzvermittelnden Systeme zu suchen.

Das Ausmaß der postoperativen nozizeptiven Afferenzen vom Operationsfeld her unterscheidet sich bei Bedingungen in Ruhe und während Bewegung, wobei die Erregung der betroffenen Nozizeptoren durch algetische Substanzen aus dem Wundgebiet und den Druck des Gewebeödems sowie die Spontanaktivität der sich regenerierenden Nozizeptoraxone mit einem erhöhten Impulseinstrom unter dynamischen Bedingungen weitaus ausgeprägter zu sein scheint als im anderen Fall (31).

Zudem beeinflusst das intrathekal verabreichte Morphin ab einer bestimmten Schmerzschwelle mehr die Analgesiedauer als die Analgesieart und übt folglich verschiedene Effekte auf unterschiedliche Schmerzqualitäten aus. Wie bereits in Kapitel 5.2 erläutert, unterdrückt das Opioid vor allem den über C-Fasern geleiteten, langsamen, kontinuierlichen, dumpfen Schmerz, der am ehesten dem Ruheschmerz entspricht, während die schnelle,

intermittierende, scharfe, über A- δ -Fasern geleitete Komponente, die den dynamischen Schmerz beschreibt, oft relativ wenig beeinflusst wird.

Das Ansprechen des intrathekal applizierten Morphins variiert mit den vorliegenden Schmerzarten, da die verschiedenen nozizeptiven Stimuli unterschiedliche Rezeptorpopulationen in Anspruch nehmen, deren afferente Aktivität durch die vorhandenen Arten von Opioidrezeptoren unterdrückt wird, welche jedoch eine variable Affinität zu dem in den Subarachnoidalraum verabreichten Morphin aufweisen. Auch die Existenz schmerzvermittelnder Systeme und inhibitorischer absteigender Bahnen, die eine geringe Sensitivität gegenüber Opioiden zeigen bzw. nicht auf diese ansprechen sowie das Phänomen der Opioidresistenz werden diskutiert (3).

Ähnliche Ergebnisse wie in der vorliegenden Studie konnten in der Arbeit von Gall et al. (50), die sich mit der Applikation von intrathekalem Morphin zur postoperativen Analgesie im Rahmen von spinalen Fusionsoperationen bei Kindern mit idiopathischer Skoliose beschäftigt, nachgewiesen werden.

Dabei wurden alle Studienteilnehmer, die 2 $\mu\text{g/kg KG}$ bzw. 5 $\mu\text{g/kg KG}$ Morphin oder Kochsalzlösung in den Subarachnoidalraum injiziert bekamen dazu aufgefordert, ihre postoperativen Schmerzen in Ruhe und beim Husten mittels VAS zu beurteilen. Über den Beobachtungszeitraum von 24 Stunden nach dem Eingriff waren die postoperativen Durchschnittsschmerzwerte in Ruhe in den beiden Verumgruppen signifikant niedriger als in der Placebogruppe. Im Gegensatz dazu wiesen die „Durchschnitts-VAS“ beim Husten aber keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patientenkollektiven auf.

Alternativ und im Vergleich eigener Daten existieren jedoch auch Studien, in denen sich die Verabreichung von Morphin in den Subarachnoidalraum günstig auf das postoperative Schmerzverhalten bei Bewegung auswirkte und zu einer signifikanten Reduktion der dynamischen Schmerzen führte.

O'Neill et al. (108) verwendeten 1 mg intrathekales Morphin und beobachteten ihre Studienteilnehmer über die ersten 24 Stunden nach dem Eingriff. Das angewendete Verfahren führte bei den Patienten der Verumgruppe bis zu 12 Stunden postoperativ zu einer signifikanten Reduktion des Durchschnittsschmerzwertes sowohl in Ruhe auch als beim Drehen im Bett. Ebenso verlangten sich die Studienteilnehmer, die das intrathekale Opioid

injiziert bekamen, nach der Operation signifikant weniger zusätzliche Schmerzmedikation in Form von Papaveretum als die Placebogruppe.

Die gegenwärtige Arbeit von O'Neill et al. zeigte, dass die intrathekale Applikation von Morphin eine effektive analgetische Wirkung hinsichtlich der Schmerzen in Ruhe als auch bei Bewegung innerhalb der ersten Stunden nach dem Eingriff gewährleistete, die mit einem entsprechend verringerten zusätzlichen postoperativen Analgetikabedarf verbunden war.

Diese von unserer Studie abweichende Beobachtung könnte durch eine, in der Arbeit von O'Neill et al. verwendete, wesentlich höhere Opioiddosis erklärt werden. Zudem wurde bei den hier durchgeführten Wirbelsäuleneingriffen ein weitaus weniger invasives Vorgehen als bei der PLIF-Spondylodese angewendet, so dass die postoperativen Schmerzen möglicherweise insgesamt gesehen geringer ausgeprägt waren.

In der Studie von Dahlens et al. (32) wurde Kindern, die sich einer Wirbelsäulenoperation unterziehen mussten, zur postoperativen Analgesie 0,025 mg/kg KG intrathekales Morphin verabreicht. Die damit erreichte Schmerzlinderung machte es den Studienpatienten möglich, bereits 3 Stunden nach dem Eingriff wieder ihre physiotherapeutischen Übungen in Form von assistiertem Husten, aktiver Inspiration und Expiration ohne Beschwerden durchzuführen.

Die positive Auswirkung des angewendeten Verfahrens auf das postoperative Schmerzverhalten bei Bewegung war jedoch kritisch zu bewerten, weil in der Arbeit von Dahlens et al. keine standardisierte Methode zur Schmerzerfassung verwendet wurde. Da die meisten Kinder, die zum Teil auch eine mentale Retardierung aufwiesen, nicht in der Lage waren, ihre Schmerzen zu klassifizieren, orientierten sich die Autoren am klinischen Bild der Studienteilnehmer, um die postoperative analgetische Wirksamkeit des intrathekal applizierten Opioids einschätzen zu können. So wurden eine ansteigende Herzfrequenz, ein erhöhter Blutdruck oder ein unruhiges, klagendes Verhalten bei den Kindern mit starken Schmerzen in Verbindung gebracht und durch die Verabreichung parenteraler Analgetika behandelt. Folglich war in der Studie von Dahlens et al. eine Objektivierung der postoperativen Schmerzsituation und damit ein Vergleich mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen sowie eine Verallgemeinerung des beobachteten Effektes von intrathekal verabreichtem Morphin auf dynamische Schmerzen nicht möglich.

5.4.2 Schmerzen und Alter

In der hier vorgestellten Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass die Ausprägung der Schmerzen in Ruhe als auch bei Bewegung durch das Alter der Studienteilnehmer signifikant beeinflusst wurde. Laut ANCOVA war sowohl der postoperative Durchschnittsschmerzwert in Ruhe als auch beim Anwinkeln der Beine umso geringer, je älter die Patienten waren.

In Anbetracht der gegenwärtigen Studienlage ist der Zusammenhang zwischen Alter und postoperativem Schmerzverhalten bislang noch nicht ausreichend erforscht und bleibt deswegen unklar. Während zahlreiche Untersuchungen gezeigt haben, dass ältere Patienten weniger postoperative Schmerzen erfahren als jüngere Patienten (10, 12, 74, 109, 141), haben andere Arbeiten nachweisen können, dass das Alter nicht mit der Intensität postoperativer Schmerzen in Verbindung zu stehen scheint (37, 48, 54, 101).

Viele Hypothesen, die das Phänomen der abnehmenden Schmerzintensität mit dem Alter zu erklären versuchen, basieren auf dem Vorhandensein von altersabhängigen, physiologischen Veränderungen des schmerzvermittelnden Systems.

So konnte anhand von Tierexperimenten beobachtet werden, dass mit zunehmendem Alter die Anzahl der schmerzverarbeitenden Nervenzellen abnimmt, wobei insbesondere die Aktivität der Neurone, welche die peripheren nozizeptiven Stimuli zu höher gelegenen Zentren weiterleiten, verringert ist, während die Aktivität inhibitorischer Zwischenneurone zunimmt (43).

Je älter die Patienten sind, desto höher liegt wahrscheinlich auch die Schwelle der Schmerzwahrnehmung, was letztendlich in einer abnehmenden Sensitivität gegenüber Schmerzreizen resultiert (10).

Ebenso könnte eine mit dem Alter zunehmende Bildung von Enkephalinen, Endorphinen und Dynorphinen in Verbindung mit einer gesteigerten Aktivität des endogenen Kontrollsystems der Nozizeption für ein reduziertes Schmerzempfinden verantwortlich gemacht werden (98).

Ein altersabhängiger Anstieg der analgetischen Wirksamkeit von Opioiden, welcher auch zu einer Abnahme der postoperativen Schmerzintensität führt, wurde ebenfalls nachgewiesen (7, 10, 48, 72, 89, 98, 111, 149).

Der zugrunde liegende Mechanismus ist noch nicht vollständig geklärt, zieht aber mit zunehmendem Alter der Patienten sich verändernde pharmakologische Eigenschaften der

Opioide in Betracht. Ihre verlangsamte Absorption, Metabolisierung und Elimination führen zu einem erhöhten Medikamentenspiegel im Körper und erklären so teilweise die gesteigerte Sensitivität von älteren Menschen gegenüber der analgetischen Wirksamkeit. Auch scheint die unterschiedliche Verteilung der Opioide mit zunehmendem Alter maßgeblich daran beteiligt zu sein.

Owen et al. (111) konnten in ihrer Studie nachweisen, dass das periphere und zentrale Verteilungsvolumen von intravenös verabreichtem Morphin bei den älteren Patienten im Vergleich zu den jüngeren Studienteilnehmern wesentlich geringer war. Eine hieraus resultierende erhöhte Morphinkonzentration in den beiden Kompartimenten machten die Autoren für eine gesteigerte analgetische Potenz bei den älteren Patienten verantwortlich, da dadurch eine größere Menge Morphin für die vorhandenen Opioidrezeptoren zur Verfügung stand.

Auch Moore et al. (98) beobachteten nach der epiduralen Injektion einer gleichen Morphindosis bei den älteren Studienteilnehmern eine höhere Opioidkonzentration in der Zerebrospinalflüssigkeit als bei den jüngeren Patienten. Diese Tatsache in Verbindung mit einer in anderen Arbeiten nachgewiesenen, im Alter abnehmenden Anzahl von Opioidrezeptoren auf spinaler und supraspinaler Ebene, jedoch ohne Veränderung ihrer Affinität zu Morphin, machten die Autoren für eine bessere postoperative Schmerzlinderung bei den älteren Patienten verantwortlich.

Andererseits sehen viele Autoren die veränderte postoperative Schmerzintensität nicht in einem direkten Zusammenhang mit dem Alter, sondern führen diese Beobachtung eher auf eine veränderte Lebenseinstellung im Laufe der Jahre zurück.

Gagliese et al. (48) untersuchten eine mögliche Beeinflussung der postoperativen Schmerzintensität durch die präoperative Erwartungshaltung und konnten dabei feststellen, dass die älteren Studienteilnehmer mit einer größeren Erfahrung hinsichtlich postoperativer Schmerzen, weitaus weniger starke Schmerzen erwarteten als die jüngeren Patienten, was bei ihnen letztendlich auch mit einer verringerten Schmerzintensität nach der Operation einherging. Anhand der Studie konnte gezeigt werden, dass Altersdifferenzen in der Erfahrung mit postoperativen Schmerzen und der Wirksamkeit postoperativer Schmerztherapien die Einstellung der Patienten bezüglich ihrer Situation nach dem Eingriff wesentlich beeinflussen.

Die geringere Situationsangst des alten Menschen als auch seine allgemeine Verlangsamung und Gleichgültigkeit tragen zu einer im Alter zunehmenden Toleranz gegenüber Schmerzen bei (92).

Die Diskrepanz im Hinblick auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Alter und postoperativem Schmerzverhalten kann weiterhin auf die, in den durchgeführten Arbeiten betrachteten, unterschiedlichen Operationen, postoperativen Schmerztherapien und verwendeten Schmerzskalen zurückgeführt werden (49).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Applikation von 0,4 mg intrathekalem Morphin ein durchaus effektives Verfahren zur Behandlung der postoperativen Schmerzen nach durchgeführter posteriorer lumbaler interkorporeller Fusions - Spondylodese darstellt, wobei die Methode signifikant mehr Einfluss auf die Linderung von Schmerzen in Ruhe als von Schmerzen bei Bewegung zu haben scheint. Das Phänomen der Abnahme des schmerztherapeutischen Effektes von spinalem Morphin hinsichtlich dynamischer Schmerzen wird hauptsächlich durch die Komplexität der existierenden schmerzvermittelnden Systeme erklärt. Auch der zusätzliche postoperative Analgetikabedarf wird durch die intrathekale Morphingabe signifikant reduziert. Da das Alter, wie gezeigt, einen signifikanten Einfluss auf die postoperativ empfundene Schmerzintensität ausübt, ist bei Studien zur Schmerztherapie auf eine Gleichverteilung der Studiengruppen bezüglich dieses Parameters zu achten oder das Merkmal Alter bei der statistischen Auswertung der abhängigen Variablen in der univariaten Kovarianzanalyse mit einzubeziehen.

5.5 Nebenwirkungen

Obwohl die intrathekale Applikation von Morphin eine lang anhaltende und potente Analgesie hervorruft, geht sie auch mit einer Reihe von Nebenwirkungen einher, die bei den betroffenen Patienten häufig zu einer Unzufriedenheit bezüglich der postoperativen Schmerztherapie führen und diese oftmals genauso stark belasten wie die ansonsten vorhandenen Schmerzen. Die Nebenwirkungen resultieren dabei zumeist aus der rostralen Ausbreitung von Morphin in der Zerebrospinalflüssigkeit und zeigen eine dosisabhängige Ausprägung, wobei ihre Inzidenz proportional zur verabreichten Dosis ansteigt.

In der vorliegenden Studie wurde insbesondere auf das Auftreten von Pruritus, Kopfschmerzen, Nausea und Emesis als auch einer Bradykardie oder Atemdepression während des postoperativen Untersuchungszeitraumes geachtet.

5.5.1 Pruritus

Pruritus tritt nach intrathekalen Gabe von Morphin wesentlich häufiger auf als nach systemischer Applikation und stellt mit einer Inzidenz von 30 bis 100 % die am meisten vorkommende Nebenwirkung des angewendeten Verfahrens dar (117).

Der Juckreiz beginnt oft 3 bis 7 Stunden (169) bzw. 7 bis 10 Stunden (132) nach der Injektion von Morphin in den Subarachnoidalraum und kann bei unzureichender Behandlung bis zu 24 Stunden anhalten (128). Die Symptome sind nicht segmental begrenzt, sondern breiten sich typischerweise von der Injektionsstelle kopfwärts in Richtung Rumpf und dann zur Gesichtsregion aus. Pruritus an der Nase und um die Augen ist dabei typisch (18, 22, 91, 162).

Osterman (110) und Koski et al. (83) konnten in ihren Studien vor allem bei Patienten mit sensiblen Störungen in Form von multipler Sklerose oder diabetischer Polyneuropathie ein erhöhtes Auftreten von Juckreiz nach intrathekalen Verabreichung von Opioiden nachweisen. Auch schwangere Frauen scheinen davon verstärkt betroffen zu sein (92, 117).

Der genaue Entstehungsmechanismus des Pruritus, welcher durch die intrathekale Applikation von Morphin verursacht wird, bleibt unklar. Es existieren jedoch eine Reihe von Studien, die sein Auftreten zu erklären versuchen.

Die Tatsache, dass der Juckreiz durch die Gabe von Naloxon antagonisiert werden kann, weist auf eine Beteiligung von Opioidrezeptoren an seiner Entstehung hin.

Mit Hilfe von Tierexperimenten konnte gezeigt werden, dass die μ -Rezeptoren im Hinterhorn des Rückenmarkes von Affen und Mäusen bei der Vermittlung von Pruritus eine wichtige Rolle spielen (140, 142). Ko et al. (81) konnten 2004 nachweisen, dass auch supraspinal gelegene μ -Rezeptoren daran beteiligt sind. Diese Entdeckung erklärt das verzögerte Auftreten des Juckreizes nach der Verabreichung von Morphin in den Subarachnoidalraum,

da Morphin durch seine Ausbreitung in Richtung Gehirn die zentral gelegenen Opioidrezeptoren erst nach einer bestimmten Zeit erreichen kann.

Auch die Interaktion von spinalem Morphin mit zentralen 5-Hydroxytryptamin-Subtyp-3-Rezeptoren (5-HT₃-Rezeptoren) wird bei der Entstehung des Pruritus in Erwägung gezogen (137).

Die Prostaglandine PGE-1 und PGE-2 scheinen ebenfalls an der Ätiologie des Pruritus beteiligt zu sein. Neben einer Verstärkung der Schmerzübertragung durch unmyelinisierte C-Fasern zum zentralen Nervensystem setzen sie auch Histamine frei und potenzieren somit einen histamininduzierten Juckreiz (58, 60, 134, 151).

Die intravenöse Applikation von Morphin kann zu einer Histaminausschüttung führen (63, 103), ihr Vorkommen nach intrathekaler Morphininjektion wird jedoch noch kontrovers diskutiert. Während einige Autoren Histamin nicht im Zusammenhang mit der Pruritusentstehung durch intrathekale Opioide sehen (79, 85), berichten andere Studien das Gegenteil (65).

Der Juckreiz, welcher durch die intrathekale Verabreichung von Morphin verursacht wird, ist oft schwierig zu behandeln und häufig refraktär gegenüber konventionellen Behandlungsmethoden (9). In Anlehnung an die besprochenen möglichen Entstehungsmechanismen werden hauptsächlich Opioidrezeptorantagonisten bzw. Opioidrezeptor-Agonisten-Antagonisten, 5-HT₃-Rezeptorantagonisten, nichtsteroidale, antiinflammatorische Medikamente (NSAR), Antihistaminika und Propofol zur Therapie verwendet.

Die Opioidrezeptorantagonisten Naloxon und Naltrexon (79, 96) als auch der Agonist-Antagonist Nalbuphin (23, 24, 153) sind die wirksamsten Medikamente hinsichtlich der Prävention und Behandlung des opioidinduzierten Pruritus. Wenn die reinen Antagonisten allerdings in höheren Dosierungen angewendet werden, heben sie auch die analgetischen Eigenschaften von Morphin auf (153).

Auch die 5-HT₃-Rezeptorantagonisten Ondansetron und Dolasetron zeigen eine nachgewiesene Wirksamkeit sowohl in der Prophylaxe als auch der Therapie des morphinabhängigen Juckreizes (16, 24, 66, 116, 169).

Die nichtsteroidalen Antiphlogistika verringern durch die Inhibition der Cyclooxygenasen die postoperativen Schmerzen und die Bildung von Entzündungsmediatoren. Somit reduzieren sie auch anteilig den Pruritus, welcher durch die Prostaglandine PGE-1 und PGE-2 im Rahmen

der intrathekalen Morphinapplikation hervorgerufen wird. Insbesondere die NSAR Ketorolac (122) und Diclofenac (26) haben sich hierbei als effektiv erwiesen.

Der Gebrauch von Antihistaminika zur Behandlung des opioidinduzierten Pruritus ist ebenso umstritten wie die Beteiligung der Histaminfreisetzung an seiner Entstehungsweise. Die sedierende Eigenschaft dieser Medikamente scheint dabei eher den Kratzeffekt zu vermindern, als den Juckreiz zu unterbinden (84). Trotz seines weit verbreiteten Gebrauchs zeigt Diphenhydramin nur wenig Wirksamkeit in der Therapie des Pruritus (85, 169), während Promethazin dort erfolgreich eingesetzt wird (132).

Propofol, welches in subhypnotischen Dosen verabreicht wird, besitzt antipruritische Eigenschaften und hat sich sowohl in der Prävention als auch der Behandlung des Juckreizes, der nach der intrathekalen Gabe von Morphin auftreten kann, bewährt (17, 106, 143).

Obwohl Pruritus als die, bei der intrathekalen Applikation von Morphin, am meisten vorkommende Nebenwirkung beschrieben wird, trat er in der dargestellten Arbeit bei den Patienten der Verumgruppe lediglich in fünf Fällen auf, wobei ein Studienteilnehmer aufgrund einer persistierenden Symptomatik mit dem Antihistaminikum Clemastin behandelt wurde. Ein signifikant höheres Vorkommen als in der Placebogruppe, in der einmalig das Auftreten von Juckreiz nachgewiesen werden konnte, war in der Morphingruppe nicht zu verzeichnen. Einschränkend muss jedoch angemerkt werden, dass diese Nebenwirkung nicht die primäre Zielvariable der vorliegenden Studie darstellte und somit die statistische Power bei der Anzahl der untersuchten Patienten nicht ausreicht, um eine abgesicherte Aussage bezüglich dieses Parameters zu treffen.

Der Pruritus begann bei den Patienten, welche das Opioid in den Subarachnoidalraum injiziert bekamen, im Durchschnitt 6 Stunden nach dem Eingriff, was mit der in der Literatur beschriebenen Latenz bis zum Auftreten von 3 bis 7 Stunden postoperativ übereinstimmt. Die signifikant früher auftretende Symptomatik in der Verumgruppe konnte somit auf die intrathekale Applikation von Morphin zurückgeführt werden, wohingegen der in der Placebogruppe erst 20 Stunden nach der Operation beginnende Juckreiz eher als Nebenwirkung der systemischen Verabreichung des lang wirksamen Opioids Piritramid interpretiert wurde.

Die in der hier vorgestellten Studie mit 21,7 % eher geringe Inzidenz des Pruritus in der Verumgruppe war, bei der Betrachtung der Häufigkeit dieser Nebenwirkung in den bislang existierenden Arbeiten, die sich mit der Applikation von intrathekalem Morphin zur

postoperativen Analgesie im Rahmen von dorsalen Repositionsspondylodesen beim Erwachsenen beschäftigen, möglicherweise auf die Verwendung einer niedrigen Dosierung des Opioids zurückzuführen. Auch die routinemäßige Anwendung von Diclofenac mag dafür verantwortlich sein.

Die Untersuchungen, in denen relativ hohe Dosierungen von intrathekal verabreichtem Morphin angewendet wurden (13, 47, 70, 108, 147), berichteten stets über ein häufigeres Auftreten von Juckreiz bei den Patienten, welche das Opioid in den Subarachnoidalraum injiziert bekamen. In der Studie von O'Neill et al. (108) und Urban et al. (147) zeigte die Inzidenz des Pruritus in den Verumgruppen eine statistisch signifikante Differenz gegenüber den Vergleichsgruppen.

Die intrathekale Applikation niedriger Morphindosierungen ging in den meisten Arbeiten mit einem nicht signifikant erhöhten Vorkommen der Nebenwirkung einher (11, 14, 123). Lediglich in der Studie von Techanivate et al. (139) führte die Gabe von 0,3 mg intrathekalem Morphin über den Beobachtungszeitraum von 48 Stunden nach der Operation bei den Patienten der Verumgruppe zu einem signifikant häufigeren Auftreten des Juckreizes, der jedoch in den meisten Fällen moderat ausgeprägt war.

Erfolgreich behandelt wurde der Pruritus zumeist mit dem Opioidrezeptorantagonisten Naloxon (14, 70) dem Agonisten-Antagonisten Nalbuphin (139) sowie dem Antihistaminikum Diphenhydramin (47, 147).

5.5.2 Kopfschmerzen

Das Auftreten von Kopfschmerzen nach einer Operation kann vielfältige Ursachen haben, wobei auch idiopathische Formen diskutiert werden.

In der vorliegenden Arbeit trat die Nebenwirkung bei den Patienten der Morphingruppe als auch bei den Studienteilnehmern, die lediglich Kochsalzlösung appliziert bekamen, mit 8,7 % gleich häufig auf. Folglich waren die Kopfschmerzen eher nicht auf die intrathekale Verabreichung des Opioids zurückzuführen, sondern beruhten wahrscheinlich auf unterschiedlichen individuellen postoperativen Gegebenheiten.

Da Stresssituationen bevorzugt Kopfschmerzen hervorrufen, könnten die durchgeführte Allgemeinanästhesie und die Wirbelsäulenoperation als, aus der Sicht der Patienten

betrachtete, belastende Ereignisse einen möglichen Auslöser dieser Nebenwirkung dargestellt haben. Auch ein perioperativ hoher Blutverlust mit einer nach dem Eingriff daraus resultierenden vorübergehenden Anämie und konsekutiven Hypoxämie wäre als Ursache für die geschilderten Beschwerden in Betracht zu ziehen. Zudem könnte die Bauchlagerung während der Operation zusammen mit den, bei den meisten Patienten ohnehin schon bestehenden, degenerativen Veränderungen an der Wirbelsäule zu einem postoperativen HWS-Syndrom mit begleitenden Kopfschmerzen geführt haben. Das bei allen Studienteilnehmern zur kombinierten Schmerztherapie angewendete nichtsteroidale Antiphlogistikum Diclofenac könnte auch der Grund für die beschriebene Symptomatik gewesen sein, da Kopfschmerzen als potentielle Nebenwirkung des Medikamentes diskutiert werden.

Da in der vorliegenden Arbeit ein mit der routinemäßigen Spinalanästhesie vergleichbares Verfahren angewendet wurde, erfolgte auch die Überwachung der Studienpatienten hinsichtlich der Sonderform des postspinalen Kopfschmerzes. Diese der postpunktionellen Duralecksymptomatik untergeordnete Komplikation wird in Kapitel 5.6.1 näher erläutert.

5.5.3 Nausea und Emesis

Alle Opioide können, unbeeinflusst von ihrer Darreichungsform, Nausea und Emesis hervorrufen. Die Inzidenz nach intrathekalen Applikation variiert in Abhängigkeit vom verwendeten Medikament und der verabreichten Dosis zwischen 30 und 80 % (117, 136). Dabei scheint die Gabe von spinalem Morphin mit ansteigender Dosis zu einem erhöhten Auftreten von Übelkeit und Erbrechen zu führen (67, 165).

Die Symptomatik kann sowohl direkt nach der Verabreichung von Morphin in den Subarachnoidalraum als auch bis zu 24 Stunden nach der Injektion auftreten (113).

Nausea und Emesis entstehen durch eine Interaktion von Morphin mit den μ -Opioidrezeptoren der Chemorezeptoren-Triggerzone in der Area postrema der Medulla oblongata am Boden des vierten Ventrikels, die dieses bei seiner rostralen Ausbreitung im Liquor passiert (15, 22, 92). Eine Stimulierung dopaminergischer Rezeptoren in diesem Gebiet, eine Sensibilisierung des Vestibularorgans auf Bewegung sowie eine durch Opioide

hervorgerufene verlangsamte Magenentleerung können am Auftreten von Übelkeit und Erbrechen ebenfalls maßgeblich beteiligt sein (92, 117).

Die Prävention und Behandlung von Nausea und Emesis, die durch intrathekal appliziertes Morphin hervorgerufen werden, erfolgt zumeist mit Antihistaminika, 5-HT₃-Rezeptorantagonisten, Glukokortikoiden, Neuroleptika und Anticholinergika. In verschiedenen Studien haben sich dabei insbesondere Cyclizin (107), Ondansetron und Tropisetron (126, 128, 136, 167), Dexamethason (64, 126), Droperidol (126) und Promethazin (15, 138) sowie Scopolamin (15, 138) als wirksam erwiesen.

Aufgrund eines synergistischen Effektes bei der Verwendung von Medikamenten mit unterschiedlichen Wirkmechanismen ist es sinnvoll, eine vorliegende schwere Symptomatik mit einer Kombination von Antiemetika zu therapieren (61, 158).

In der dargestellten Studie unterschieden sich die Verum- und die Placebogruppe hinsichtlich der Inzidenz von Nausea und Emesis nicht signifikant voneinander, jedoch schienen die Nebenwirkungen bei den Studienteilnehmern, welche intrathekal Morphin appliziert bekamen, tendenziell etwas häufiger aufzutreten. Als mögliche Ursache für das vergleichbare Vorkommen von Übelkeit und Erbrechen in den beiden Patientenkollektiven wurde daher neben der Verabreichung des Opioids in den Subarachnoidalraum auch die systemische Gabe von Piritramid über die PCA-Pumpe angesehen.

Rund 80 % der Studienteilnehmer in der Morphingruppe und 50 % in der Placebogruppe mussten mit Antiemetika oder deren Kombination behandelt werden. Verwendet wurden hierbei insbesondere das Antihistaminikum Dimenhydrinat, die 5-HT₃-Rezeptorantagonisten Ondansetron und Dolasetron, das Glukokortikoid Dexamethason, das Neuroleptikum Droperidol und der Dopamin-D₂-Rezeptorantagonist Metoclopramid.

Bei der Betrachtung der Häufigkeit von Nausea und Emesis in den bislang existierenden Arbeiten, die sich mit der Applikation von intrathekalem Morphin zur postoperativen Analgesie im Rahmen von dorsalen Repositionsspondylodesen beim Erwachsenen beschäftigen, war deren Inzidenz mit dem Auftreten der Nebenwirkungen in der hier vorgestellten Studie vergleichbar.

Unabhängig von der verwendeten Dosierung des in den Subarachnoidalraum verabreichten Opioids konnte in keiner der Arbeiten, im Hinblick auf das Vorkommen und die Schwere von

Übelkeit und Erbrechen, ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Verumgruppen und den Vergleichsgruppen nachgewiesen werden (14, 47, 70, 108, 123, 139, 147).

Johnson et al. (70), Ross et al. (123), France et al. (47) und Boezaart et al. (14) berichteten sogar lediglich über das Auftreten von Nausea bei ihren Studienteilnehmern, die in der Arbeit von Boezaart et al. in keinem Fall therapiert werden musste. Erbrechen trat hier trotz der intrathekalen Morphinapplikation nicht auf.

In der Studie von Blacklock et al. (13) und Bernard et al. (11) wurden die Nebenwirkungen in Form von Nausea und Emesis überhaupt nicht erfasst.

Eine Behandlung der vorliegenden Symptomatik erfolgte, wenn notwendig, mit dem Opioidrezeptorantagonisten Naloxon (70) sowie dem Dopamin-D₂-Rezeptorantagonisten Metoclopramid (139).

5.5.4 Bradykardie

Eine opioidinduzierte Bradykardie entsteht durch die Aktivierung kardioinhibitorischer vagaler und die Hemmung sympathischer Efferenzen, wobei deren Kontrolle über μ -Opioidrezeptoren erfolgt. Die vermehrten vagalen Impulse vermindern die Herzfrequenz und verlangsamen die atrioventrikuläre Überleitung.

Diese negativ chronotrope und dromotrope Wirkung der Opioide kann bei einem hohen Vagotonus, der Vorbehandlung mit β -Blockern oder einer gleichzeitigen Zufuhr von Propofol verstärkt werden.

Therapiert wird die, insbesondere bei intravenöser Verabreichung auftretende Nebenwirkung durch die Gabe von Atropin oder anderen, die Muskarinrezeptoren blockierende Substanzen (92).

In der vorliegenden Arbeit wurde in keinem Fall ein Zusammenhang zwischen einer perioperativen interventionspflichtigen Bradykardie und der intrathekalen Applikation von Morphin beobachtet.

5.5.5 Atemdepression

Die am meisten gefürchtete Komplikation bei der Verabreichung von Opioiden ist die Atemdepression. Nach der intrathekalen Applikation von Morphin wird ihre Inzidenz in verschiedenen Studien zwischen 0,03 (118) und 7 % (59) angegeben. Dabei scheint das Auftreten der Atemdepression von der verwendeten Dosis abhängig zu sein (135) und zeigt, im Vergleich zur parenteralen Gabe von Morphin, zwar kein häufigeres und schwereres Vorkommen, aber ein wesentlich längeres Andauern der Symptomatik (5, 42).

Die Atemdepression nach intrathekalen Verabreichung von Morphin resultiert aus seiner langsamen Verteilung im Liquor in Richtung Gehirn und hat ihre stärkste Ausprägung zwischen 6 und 12 Stunden nach der Injektion (25, 42, 67, 69, 82, 94, 99, 100, 117, 139). Die Symptomatik kann 18 bis 24 Stunden anhalten (99, 100, 117). Neben dieser späten Form der Atemdepression berichten einige Autoren auch über eine schwächer ausgeprägte frühe Form, die nach 2 bis 4 Stunden auftritt (67, 69, 82, 94, 117, 139). Sie wird auf einen direkt nach der Applikation erfolgenden schnellen rostralen Transport einer kleinen Menge des Opioids zurückgeführt und kann durch die postoperative Lagerung des Patienten oder Valsalva-Manöver in Form von Husten oder Pressen begünstigt werden (86).

Entscheidend bei der Entstehung der frühen oder späten Form der Atemdepression ist die Bindung des intrathekal verabreichten Morphins an μ_2 - und δ -Opioidrezeptoren in den Atemzentren der Medulla oblongata und der Pons. Auch der Nucleus ambiguus und die Nuclei tractus solitarii stellen wichtige Gebiete im Hinblick auf die opioidinduzierte Hemmung der Atmung dar (130). Eine adäquate Reaktion der zentralen Chemorezeptoren auf ansteigende arterielle $p\text{CO}_2$ -Werte und der peripheren Chemorezeptoren auf abfallende arterielle $p\text{O}_2$ -Werte wird durch die Interaktion von Morphin mit den Opioidrezeptoren unterdrückt (92).

Die Entstehung einer Atemdepression liegt bei der Verwendung von intrathekalen Opioiden nicht zwangsläufig vor, jedoch konnten Cousins et al. (28) in ihrer Studie eine Reihe von Risikofaktoren herausstellen, die das Auftreten der Komplikation begünstigen. Dazu gehören insbesondere ein Alter der Patienten über 65 Jahre, eine vorbestehende Erkrankung der Atmungsorgane, die Verwendung hydrophiler Opiode in hohen Dosierungen sowie eine fehlende Toleranz gegenüber den Medikamenten. Auch eine begleitende Pharmakotherapie

mit Sedativa oder zusätzlichen Opioiden, ein hoher intrathorakaler Druck oder eine ungünstige Körperhaltung, welche die Ausbreitung der Analgetika nach der intrathekalen Gabe in Richtung Gehirn beschleunigen, prädisponieren für die eher selten vorkommende Nebenwirkung.

Nach der Gabe von Morphin in den Subarachnoidalraum kann die Evaluation einer Atemdepression in der postoperativen Phase schwierig sein, zumal nach Ko et al. (82) auch keine eindeutige Definition des Begriffes existiert.

In ihrer Arbeit verglichen die Autoren die unterschiedlichsten Definitionen der Atemdepression miteinander, die sie aus verschiedenen Studien, welche sich mit der intrathekalen Applikation von Morphin zur postoperativen Schmerztherapie beschäftigen, entnommen hatten. Dabei stellten Ko et al. fest, dass zur Erkennung der schwerwiegenden Komplikation mehrere Kriterien betrachtet werden sollten, die eine niedrige Atemfrequenz, eine verminderte Sauerstoffsättigung, niedrige arterielle pO_2 - und erhöhte pCO_2 -Werte, einen abgeschwächten Atemantrieb trotz Hypoxie oder Hyperkapnie, eine zunehmende Sedierung sowie die Notwendigkeit einer Naloxonbehandlung umfassen.

Eine alleinige Betrachtung der Atemfrequenz, wobei eine Bradypnoe in den meisten Studien mit weniger als 10 Atemzügen pro Minute definiert wurde, sahen die Autoren nicht als sinnvoll an, da diese nicht notwendigerweise mit einer vorliegenden Hypoxie oder erhöhten pCO_2 -Werten korreliert. Patienten können auch bei einer Hyperkapnie oder erniedrigten pO_2 -Werten eine normale Atemfrequenz aufweisen (42, 67, 121). Laut Camporesi et al. (20) ist der Messwert auch nicht dazu geeignet, eine drohende Apnoe zu erkennen.

Eine über die Pulsoxymetrie gemessene erniedrigte Sauerstoffsättigung dient zum Nachweis einer vorliegenden Hypoxämie und kann somit als hilfreicher Indikator für eine beginnende Atemdepression angesehen werden (6). Cole et al. (27) teilten den Parameter in ihrer Studie zur besseren Klassifizierung der Studienpatienten dabei noch in drei unterschiedliche Schweregrade ein, wobei eine milde Hypoxämie mit SpO_2 -Werten $< 94\%$ über mehr als 12 min/h, eine moderate Hypoxämie mit SpO_2 -Werten $< 90\%$ über mehr als 12 min/h und eine schwere Hypoxämie mit SpO_2 -Werten $< 85\%$ über mehr als 6 min/h definiert war. Da die meisten Patienten in der postoperativen Phase, wie auch in unserer Studie, häufig Sauerstoff zugeführt bekommen, lässt sich eine morphininduzierte Hypoxämie mit einhergehender verminderter Sauerstoffsättigung in diesem Fall jedoch nur schwierig evaluieren.

Da Sauerstoffpartialdruck und Kohlendioxidpartialdruck den Gasaustausch in der Lunge reflektieren und das Vorliegen einer Hypoxie bzw. Hyperkapnie anzeigen, wird deren Ermittlung anhand arterieller Blutgasanalysen zum Nachweis einer Atemdepression nach Ko et al. als sinnvoll angesehen. Ab wann anhand dieser Werte bei einem Patienten aber letztendlich von einer Atemdepression gesprochen werden kann, ist individuell verschieden. Multiple Faktoren wie beispielsweise das klinische Erscheinungsbild oder präexistente Lungenerkrankungen müssen hierbei in Betracht gezogen werden. Aufgrund dieser individuellen Variabilität lassen sich keine absoluten pO_2 - und pCO_2 -Werte festlegen, die eine Atemdepression definieren. Trotzdem wurde in einigen Arbeiten zur Standardisierung der Studienbedingungen eine Hypoxie mit pO_2 -Werten von weniger als 60 mmHg und eine Hyperkapnie mit pCO_2 -Werten größer als 50 mmHg festgelegt (67).

Ein verminderter Atemantrieb bei Hypoxie oder Hyperkapnie deutet auf eine zentrale Atemdepression hin, da die Chemorezeptoren in der Peripherie und in der Medulla oblongata dann nicht mehr adäquat auf die vorliegenden Stimuli reagieren können. Er wird aufgrund der Unterdrückung der Atemzentren als sensibler Parameter für das Vorliegen einer Atemdepression angesehen (150).

Auch eine zunehmende Sedierung der Patienten, denen intrathekal Morphin verabreicht wurde, sowie deren Reversibilität mit dem Opioidrezeptorantagonisten Naloxon scheint ein verlässliches klinisches Zeichen einer signifikanten Atemdepression zu sein (42, 121).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Kontrolle der Atemfunktion anhand der Atemfrequenz, dem Atemantrieb und der Bewusstseinslage als auch die ständige Überwachung der Sauerstoffsättigung und eine regelmäßige Durchführung von arteriellen Blutgasanalysen jederzeit Aufschluss über das klinische Zustandsbild der Patienten geben und die Notwendigkeit, sofortige Notfallmaßnahmen zu ergreifen, unterstützen. Vor allem die Betrachtung der einzelnen Parameter in ihrer Gesamtheit ist dabei zur Erkennung einer Atemdepression von entscheidender Bedeutung.

Um das Risiko einer Atemdepression nach der intrathekalen Applikation von Morphin zur Schmerztherapie zu minimieren, wird folglich eine postoperative Überwachung der betroffenen Patienten auf einer Intensivstation empfohlen. Eine adäquate Versorgung durch qualifizierte Pflegekräfte sowie ein ausreichendes Monitoring sollten dabei für 18 bis 24 Stunden nach dem Eingriff gewährleistet sein (117).

Die Behandlung der Atemdepression, welche durch die intrathekale Verabreichung von Morphin hervorgerufen wird, erfolgt in erster Linie durch die Gabe der Opioidrezeptorantagonisten Naloxon, Naltrexon oder Nalmefene (69, 71). Auch der Opioidrezeptor-Agonist-Antagonist Nalbuphin hat sich als wirksam erwiesen (112). Wenn die Antidote in niedrigen Dosierungen angewendet werden, heben sie die analgetischen Eigenschaften von Morphin nicht vollständig auf (71, 112).

Weiterhin kann bei sehr schwer ausgeprägter Symptomatik oder einer Resistenz der Atemdepression gegenüber der medikamentösen Therapie (86) eine Intubation und kontrollierte Beatmung der betroffenen Patienten notwendig werden. Über einen Austausch der Zerebrospinalflüssigkeit in dieser Situation wird ebenfalls berichtet (73).

In der dargestellten Studie wurde das Auftreten einer opioidinduzierten Atemdepression anhand der besprochenen Kriterien überwacht, wobei die Komplikation in keiner der beiden Patientenkollektive in klinisch relevanter Form auftrat.

Die Kontrolle der Atemfunktion anhand der Atemfrequenz, dem Atemantrieb und der Bewusstseinslage der Patienten erfolgte ständig durch qualifizierte Intensivfachpflegekräfte, wobei über den gesamten Studienverlauf bezüglich dieser Parameter keine Besonderheiten vermerkt wurden.

Bei der Betrachtung der Sauerstoffsättigung konnte 8 Stunden nach der Operation ein signifikant höherer Wert in der Morphin- als in der Placebogruppe festgestellt werden. Diese Beobachtung war eventuell auf eine zu diesem Zeitpunkt zwar nicht signifikant, aber doch größere Sauerstoffsufflation bei den Patienten der Verumgruppe zurückzuführen. Da die stärkste Ausprägung der späten Form der Atemdepression zwischen 6 und 12 nach der intrathekalen Injektion von Morphin beschrieben wird, könnte aufgrund einer klinisch nicht relevanten atemdepressorischen Wirkung des Opioids 8 Stunden nach der Operation ein gesteigerter Sauerstoffbedarf bei den Studienteilnehmern der Verumgruppe vorgelegen haben. Die im Vergleich zur präoperativen Sauerstoffsättigung über den postoperativen Beobachtungszeitraum in beiden Patientenkollektiven zu nahezu allen definierten Messzeitpunkten ermittelten signifikant höheren Werte wurden unmittelbar nach dem Eingriff durch die noch bestehende effektive Oxygenierung im Rahmen der Allgemeinanästhesie und über den weiteren Studienverlauf durch die kontinuierliche nasale Sauerstoffsufflation zwischen 0,5 und 3 l/min erklärt.

In den arteriellen Blutgasanalysen zeigten der Sauerstoffpartialdruck, der Kohlendioxidpartialdruck, der Basenüberschuß und das Standardbicarbonat zwischen der Morphingruppe und der Placebogruppe über den gesamten Studienzeitraum keine signifikanten Unterschiede auf.

Verglichen mit den präoperativen Werten wurden bei den Studienpatienten zu nahezu allen postoperativen Messzeitpunkten signifikante Differenzen dokumentiert. Diese befanden sich jedoch stets im physiologischen Normbereich.

Die 4 Stunden nach der Operation in der Verumgruppe signifikant höhere Kohlendioxidpartialdruckdifferenz zum Ausgangswert in Verbindung mit einem zu diesem Zeitpunkt hier signifikant zur respiratorischen Azidose verschobenen pH-Wert spiegelt die vorhandene, aber klinisch nicht relevante Atemdepression deutlich wider.

In der hier vorgestellten Arbeit konnten somit bei kontinuierlicher nasaler Sauerstoffinsufflation über den gesamten Beobachtungszeitraum weder eine mit Hilfe der Pulsoxymetrie nachgewiesene Hypoxämie noch eine Hypoxie in der arteriellen Blutgasanalyse beschrieben werden.

Die in der Morphingruppe trotz signifikant geringerem zusätzlichen Piritramidkonsum aufgrund einer atemdepressorischen Komponente des niedrig dosierten intrathekalen Opioids resultierende Hyperkapnie war klinisch nicht bedenklich. Jedoch muss bei der Anwendung höherer Dosierungen von intrathekal verabreichtem Morphin über 0,4 mg mit einer bedeutsamen Zunahme dieser Komplikation gerechnet werden.

Das Auftreten einer opioidinduzierten Atemdepression in den bislang existierenden Studien, die sich mit der Applikation von intrathekalem Morphin zur postoperativen Analgesie im Rahmen von dorsalen Repositionsspondylodesen beim Erwachsenen beschäftigen, war eher von der, wenn vorhanden, willkürlich gewählten Definition des Begriffes als von der verwendeten Dosierung des in den Subarachnoidalraum verabreichten Opioids abhängig und zeigte daher eine unterschiedliche Inzidenz, aber in keinem Fall eine schwere Verlaufsform.

Johnson et al. (70) verwendeten in ihrer Arbeit 1,5 mg bis 2,5 mg spinale Morphin und überwachten die postoperative Atemfunktion der Studienteilnehmer anhand der Pulsoxymetrie und einem Apnoemonitor. Dabei wurde eine Sauerstoffsättigung unter 85 %, eine Atemfrequenz von weniger als 8 Atemzügen pro Minute oder eine Pulsabweichung unter 55 bzw. über 140 Schläge in der Minute als Depression der Atmung angesehen. Anhand

dieser Kriterien konnten Johnson et al. trotz der hohen intrathekalen Opioiddosis bei keinem ihrer Patienten eine früh als auch spät auftretende Insuffizienz der Atmung nachweisen. Die Autoren befürworteten jedoch, aufgrund der potentiellen Gefahr dieser Komplikation bei dem angewendeten Verfahren, eine primäre Überwachung aller Studienteilnehmer auf der Intensivstation.

Die Studie von O'Neill et al. (108), in der erstmalig die intrathekale Applikation von 1 mg Morphin zur postoperativen Schmerztherapie nach dorsaler Wirbelsäulenstabilisierung erfolgte, legte keine Kriterien zur Definition einer Atemdepression fest. Anhand der Orientierung am postoperativen klinischen Bild ließ sich bei allen Patienten keine Ateminsuffizienz feststellen. Zwar waren sich die Autoren dieser schwerwiegenden Nebenwirkung bewusst, sahen aber trotzdem keine Notwendigkeit der Patientenüberwachung auf einer Intensivstation, so dass die Studienteilnehmer unmittelbar nach dem Eingriff auf die Normalstation verlegt wurden.

In der Arbeit von Blacklock et al. (13), in der die Patienten ebenfalls 1 mg des Opioids in den Subarachnoidalraum injiziert bekamen, wurde das Risiko des Auftretens einer Atemdepression überhaupt nicht in Erwägung gezogen. Hier schienen die Morphinnebenwirkungen Pruritus und Harnretention bei den Autoren einen weitaus wichtigeren Stellenwert hinsichtlich der Patientensicherheit einzunehmen als eine Beeinträchtigung der Atemfunktion.

France et al. (47) überwachten die Atemfunktion ihrer Studienteilnehmer in den ersten 24 Stunden nach der Operation, analog zu der Studie von Johnson et al. (70), mit Hilfe der Pulsoxymetrie und einem Apnoemonitor. Zudem wurde die Bewusstseinslage der Patienten regelmäßig durch Intensivfachpflegekräfte kontrolliert. Bei einem Abfall der Atemfrequenz unter 8 Atemzüge pro Minute wurde die Notwendigkeit der Gabe von Naloxon festgelegt. Diese Situation ereignete sich bei drei Patienten, denen 0,011 mg/kg KG Morphin in den Subarachnoidalraum appliziert worden war. Von einer Depression der Atmung sprachen die Autoren hier jedoch nicht, da die betroffenen Studienteilnehmer weder Atemnot noch eine beeinträchtigte Bewusstseinslage aufwiesen.

France et al. verdeutlichten mit ihrer Studie das bei der intrathekalen Applikation von Morphin oftmals vorkommende, aber wenig erkannte Auftreten einer klinisch latenten Atemdepression. Sie zeigten jedoch auch, dass der Abfall der Atemfrequenz alleine nicht

ausreichte, um eine Insuffizienz der Atmung zu definieren. Deswegen empfahlen die Autoren zusätzlich den Gebrauch von Pulsoxymetrie und Apnoemonitor auf der Intensivstation. Von grundlegender Bedeutung war für sie auch die ergänzende kontinuierliche und sorgfältige Überwachung des Sedierungsgrades der Patienten durch qualifizierte Pflegekräfte. Das Risiko einer klinisch manifesten Atemdepression bei der in ihrer Arbeit verwendeten Morphindosierung sahen France et al. im Hinblick auf die umfangreiche Patientenversorgung als gering an.

Urban et al. (147) verwendeten in ihrer Studie 10 µg/kg KG bzw. 20 µg/kg KG des intrathekal verabreichten Opioids und betreuten die Studienteilnehmer in den ersten 24 Stunden nach dem Eingriff auf der Intensivstation. Wegen der Gefahr des Auftretens einer frühen als auch späten Form der Atemdepression wurden regelmäßig arterielle Blutgasanalysen durchgeführt, wobei eine Hypoxie mit einem pO_2 von weniger als 70 mmHg und eine Hyperkapnie mit einem pCO_2 von mehr als 50 mmHg festgelegt wurde. Auch die Bewusstseinslage der Patienten wurde ständig überwacht. Trotz des Gebrauches relativ hoher Morphindosierungen konnte in ihrer Arbeit keine Sedierung oder Insuffizienz der Atmung mit begleitender Kohlendioxidretention und der Notwendigkeit einer Naloxontherapie nachgewiesen werden.

Aufgrund der Verabreichung relativ niedriger Dosierungen von 0,125 mg, 0,25 mg oder 0,5 mg spinalem Morphin verlegten Ross et al. (123) ihre Studienteilnehmer nach dem Aufwachraumaufenthalt direkt auf die Normalstation. Dort erfolgte in den ersten 12 Stunden postoperativ alle 30 Minuten die Kontrolle deren Atemfunktion anhand der Bestimmung von Atemfrequenz und Bewusstseinslage durch eine Pflegekraft. Risikopatienten über 70 Jahre wurden außerdem für 24 Stunden nach dem Eingriff an einen Apnoemonitor angeschlossen. Bei einer als beginnende Ateminsuffizienz angesehenen Atemfrequenz von weniger als 12 Atemzügen pro Minute wurde die ergänzende Schmerztherapie in Form von Morphinboli beendet sowie zusätzlicher Sauerstoff und bei schwerwiegenden Komplikationen auch das Opioidantidot Naloxon zur Verfügung gestellt. Eine Atemdepression trat in der Studie von Ross et al. nicht auf. Lediglich drei Patienten, denen 0,125 mg bzw. 0,5 mg intrathekales Morphin injiziert wurde, wiesen während des Überwachungszeitraumes eine Atemfrequenz unter 12 Atemzügen in der Minute auf, mussten aber aufgrund fehlender weiterer klinischer Symptome nicht behandelt werden.

Die Autoren konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass die Häufigkeit einer Atemdepression bei der Verwendung niedriger Dosierungen des Opioids relativ gering war und dass die

Atemfrequenz als alleiniger Überwachungsparameter der Atemfunktion als unzureichend angesehen werden musste. Trotzdem befürworteten sie bei einer sofortigen Verlegung der Studienteilnehmer auf die Normalstation deren regelmäßige Kontrolle wenigstens in den ersten 12 Stunden postoperativ und forderten hier auch eine schnelle Verfügbarkeit des Opioidantagonisten Naloxon.

In der Studie von Boezaart et al. (14), in der die Patienten 0,2 mg, 0,3 mg oder 0,4 mg Morphin in den Subarachnoidalraum appliziert bekamen, wurde das Vorhandensein einer Atemdepression durch die Kontrolle der Atemfrequenz und des arteriellen Kohlendioxidpartialdruckes festgestellt. Die Messungen erfolgten dabei alle 6 Stunden innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 24 Stunden nach der Operation. Bei den Studienteilnehmern, welche 0,4 mg intrathekales Morphin erhalten hatten, konnte über den gesamten Studienverlauf im Gegensatz zu den beiden anderen Gruppen eine signifikant niedrigere Atemfrequenz nachgewiesen werden, die jedoch die Anzahl von 10 Atemzügen pro Minute nicht unterschritt. Analog zu der vorliegenden Arbeit, in der die gleiche Dosis des intrathekal verabreichten Opioids verwendet wurde, zeigte der arterielle $p\text{CO}_2$ -Wert über den gesamten Untersuchungszeitraum aber keine signifikanten Differenzen zu den Vergleichsgruppen auf.

Boezaart et al. waren der Meinung, dass die Studienteilnehmer, welche höhere Morphindosierungen intrathekal appliziert bekamen, wegen der potentiellen Gefahr einer Ateminsuffizienz zur postoperativen Überwachung auf eine Intensivstation verlegt werden sollten. Eine Kontrolle der Atemfrequenz sahen die Autoren in diesem Fall zur Feststellung einer Atemdepression als unzureichend an und befürworteten deswegen regelmäßige Bestimmungen der arteriellen Kohlendioxidpartialdruckwerte oder kontinuierliche transkutane $p\text{CO}_2$ -Messungen. Bei der Gabe niedrigerer Dosierungen des Opioids in den Subarachnoidalraum hingegen erklärten Boezaart et al. die regelmäßige Überwachung der Atemfrequenz und eine zusätzliche Sauerstoffgabe der Patienten in den ersten 24 Stunden nach der Operation für ausreichend. Eine sofortige Verlegung der Studienteilnehmer auf die Normalstation konnte in diesem Fall ihrer Meinung nach ebenso vertreten werden.

Im Gegensatz zu der Arbeit von Boezaart et al. (14), in der die Verwendung von 0,3 mg intrathekalem Morphin aufgrund der fehlenden atemdepressorischen Wirkung als optimale Dosierung zur Behandlung postoperativer Schmerzen nach dorsaler Repositionsspondylodese

angesehen wurde, konnten Bernard et al. (11) in ihrer Studie diesen Vorteil der verabreichten niedrigen Opioiddosis nicht unterstützen.

Eine Atemdepression wurde hier als Vorliegen einer Atemfrequenz von weniger als 10 Atemzügen pro Minute, einer Sauerstoffsättigung unter 90 % oder einem über 50 mmHg erhöhten arteriellen Kohlendioxidpartialdruck mit konsekutiver Naloxonbehandlung definiert. Sie trat bei vier von zwölf Patienten, welche 0,3 mg Morphin in den Subarachnoidalraum injiziert bekamen, zu den Zeitpunkten 4 bzw. 8 Stunden nach der Operation auf und äußerte sich durch ansteigende pCO₂-Werte mit einem begleitenden Abfall der pH-Werte in den alle 2 Stunden postoperativ durchgeführten arteriellen Blutgasanalysen. Die Gabe von Naloxon antagonisierte bei den betroffenen Studienteilnehmern erfolgreich sowohl die früh als auch die spät auftretende Form der Ateminsuffizienz.

Bernard et al. führten die in ihrer Arbeit beobachteten Fälle der Atemdepression auf verschiedene Ursachen zurück, welche unter anderem auch die vorhandenen Abweichungen gegenüber den Ergebnissen der Studie von Boezaart et al. erklärten. Zum einen machten die Autoren die Lagerung der Patienten während der intrathekalen Applikation des Opioids für die aufgetretene Insuffizienz der Atmung verantwortlich. Seine daraus resultierende schnellere rostrale Ausbreitung in der Zerebrospinalflüssigkeit könnte zu der unmittelbar postoperativ beginnenden Symptomatik und der relativ starken Ausprägung der Atemdepression geführt haben. Zum anderen sahen Bernard et al. in der Verabreichung von Alfentanil im Rahmen der Allgemeinanästhesie einen potenzierenden Effekt im Hinblick auf die atemdepressorische Wirkung von Morphin.

Bei der Betrachtung unserer Studie, in der mit 0,4 mg intrathekalem Morphin eine höhere Dosierung des Opioids als in der Arbeit von Bernard et al. appliziert wurde, konnten zu keinem postoperativen Studienzeitpunkt über 50 mmHg erhöhte arterielle Kohlendioxidpartialdruckwerte in der Verumgruppe nachgewiesen werden.

Techanivate et al. (139) hingegen, die in ihrer Arbeit ebenfalls 0,3 mg spinale Morphin verwendeten, konnten analog zu Boezaart et al. (14) bei keinem ihrer Studienteilnehmer eine Atemdepression nachweisen. Bei den unmittelbar nach dem Eingriff auf die Normalstation verlegten Patienten wurde die Atemfrequenz in den ersten 2 Stunden alle 15 Minuten, in den nächsten 6 Stunden stündlich und in den restlichen 40 Stunden des Überwachungszeitraumes alle 4 Stunden kontrolliert. Eine Atemfrequenz von weniger als 12 Atemzügen pro Minute wurde als beginnende respiratorische Insuffizienz angesehen und sollte daher alle 15 Minuten kontinuierlich überprüft werden. Zudem wurde in diesem Fall die Beendigung der

ergänzenden Schmerztherapie in Form einer „Patienten kontrollierten Analgesie“ mit Morphin festgelegt. Bei einer Atemfrequenz von weniger als 10 Atemzügen in der Minute sollte eine Messung der arteriellen Blutgase erfolgen und eine vorliegende Atemdepression durch die Applikation von Naloxon behandelt werden. Eine Objektivierung der respiratorischen Situation mittels arteriell gemessenen $p\text{CO}_2$ -Werten erfolgte jedoch nicht.

Zusammenfassend kann gezeigt werden, dass die Verabreichung von 0,4 mg intrathekalem Morphin nicht mit einer signifikant erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen in Form von Pruritus, Kopfschmerzen, Nausea und Emesis sowie einer Bradykardie einhergeht, was mit der verwendeten niedrigen Dosierung des Opioids in Zusammenhang gebracht wird. Die Ergebnisse der hier vorgestellten Studie sind durchaus mit denen der anderen Studien, die sich mit der Applikation von intrathekalem Morphin zur postoperativen Analgesie im Rahmen von dorsalen Repositionsspondylodesen beim Erwachsenen beschäftigen, vergleichbar. In Bezug auf die atemdepressorische Wirkung von 0,4 mg spinalem Morphin wird bei der Betrachtung der erhobenen Parameter zur Kontrolle der Atemfunktion in der vorliegenden Arbeit eine Atemdepression festgestellt, die jedoch klinisch nicht relevant ist. Diese Beobachtung kann durch andere Studien, welche die gleiche Opioiddosis verwendeten, bestätigt werden (14, 55). Um folglich das Risiko einer klinisch bedeutsamen Atemdepression nach der intrathekalen Verabreichung von 0,4 mg Morphin oder mehr zu minimieren, sollte eine engmaschige postoperative Überwachung der Patienten erfolgen. Diese Vorgehensweise wird größtenteils auch von den anderen Autoren, die sich mit der intrathekalen Gabe von Morphin zur postoperativen Analgesie beschäftigen, als sinnvoll erachtet (14, 47, 70, 147).

5.6 Komplikationen

Obwohl der Durasack bei der posterioren lumbalen interkorporellen Fusions - Spondylodese freigelegt wird und leicht zugänglich ist, können während und nach der intrathekalen Applikation von Morphin bzw. eines Placebo unter Sicht trotzdem eine Reihe von Komplikationen auftreten. Auch von dem angewendeten Verfahren unabhängige Zwischenfälle im Laufe des stationären Aufenthaltes, die hauptsächlich weitere spezielle Wirkungen des Opioids auf verschiedene Funktionssysteme des menschlichen Körpers widerspiegeln, sind nicht auszuschließen.

In der dargestellten Studie wurde insbesondere auf das Auftreten eines Duralecks oder einer postpunktionellen Duralecksymptomatik, periphere neurologische Symptome unmittelbar nach der Operation als auch während des stationären Aufenthaltes, Wundheilungsstörungen und Infektionen sowie die Notwendigkeit einer operativen Reintervention geachtet.

5.6.1 Duraleck und postpunktionelle Duralecksymptomatik

Die unbeabsichtigte Eröffnung der Dura mater durch den Operateur im Verlauf einer dorsalen Wirbelsäulenstabilisierung wird als mögliche Komplikation des durchgeführten Eingriffes angesehen und kann auch im Rahmen ihrer Punktion zur Verabreichung von Morphin bzw. eines Placebo in den Subarachnoidalraum auftreten.

In der hier vorgestellten Arbeit unterschied sich das Vorhandensein eines Duralecks zwischen der Morphin- und der Placebogruppe nicht signifikant voneinander. Bei sieben Studienpatienten erfolgte die Verletzung der Dura mater durch deren Freilegung und Mobilisation bei Vernarbungen und Verwachsungen mit benachbarten Strukturen im Operationsgebiet. Lediglich bei einem Patienten entstand das Duraleck während der intrathekalen Injektion der Studienlösung.

In allen Fällen wurde der vorhandene Liquorverlust mittels Hirnwatte unterbunden und das Duraleck mit Einzelknopfnähten liquordicht verschlossen, so dass bei der Leckageprüfung unter Überdruckbeatmung (PEEP) der Studienteilnehmer kein Austritt der Zerebrospinalflüssigkeit in den Spinalkanal mehr zu beobachten war.

Trotz einer bestehenden Verletzung der Dura mater wurde in der vorliegenden Studie die intrathekale Applikation von Morphin bzw. der Kochsalzlösung bei allen betroffenen Patienten vorgenommen, da ein Verlust der Studienlösung nach durchgeführter Dichtigkeitsprüfung nicht mehr zu erwarten war.

Im Gegensatz dazu erfolgte in der Arbeit von Ross et al. (123) bei einem während des Eingriffes auftretenden Duralecks aufgrund einer nach dessen Naht eventuell noch vorhandenen Mikroläsion keine Verabreichung des Opioids in den Subarachnoidalraum und die Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen. Auch wurde hier die intrathekale Injektion von Morphin durch den Operateur nach einem standardisierten Prinzip durchgeführt, was in unserer Arbeit nicht der Fall war. Ross et al. beließen die Spinalkanüle nach der

Applikation des Opioids noch für 30 Sekunden an der Punktionsstelle, um eine vollständige Entleerung der Nadel und eine möglichst effektive Verteilung von Morphin im Liquor sicherzustellen. Beim Auslaufen von Zerebrospinalflüssigkeit aus der entfernten Spinalkanüle wurde die Injektionsstelle mittels Hirnwatte und bipolarer Koagulation auf das Vorhandensein eines postpunktionellen Duralecks untersucht.

Die Inzidenz der, als Folge einer intrathekalen Punktion mit einer Verletzung der Dura mater resultierenden, postpunktionellen Duralecksymptomatik wird mit 30 % angegeben (35). Sie ist durch das Auftreten von postspinalen Kopfschmerz, der Entstehung eines Liquorkissens oder meningealen Reizzuständen in Form von Nackenschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, vermehrtem Schwitzen und einer orthostatischen Hypotension gekennzeichnet (35, 40, 144), wobei der postspinale Kopfschmerz mit einem variablen Auftreten von 36 bis 55 % als die am häufigsten vorkommende Komplikation beschrieben wird (21, 57, 88, 145).

Der postspinale Kopfschmerz entsteht etwa 24 bis 48 Stunden nach der Punktion des Subarachnoidalraumes durch den anhaltenden Liquorverlust über die vorliegende Öffnung in der Dura mater und tritt vorwiegend okzipital und beidseits frontal auf. Die Schmerzen sind lageabhängig und nehmen in aufrechter Position sowie beim Pressen mit der Bauchmuskulatur zu (92). Sie bessern sich bei einer flachen Lagerung und Immobilisation der Patienten, wobei eine Bettruhe von 24 Stunden nach der intrathekalen Punktion keinen Einfluss auf die Entwicklung eines postspinalen Kopfschmerzes zu haben scheint und daher als prophylaktische Maßnahme nicht erforderlich ist (2, 21).

Insbesondere junge, weibliche Patienten, die schwere Kopfschmerzen in der Vorgeschichte angeben oder einen niedrigen Body Mass Index aufweisen, sind von der Komplikation betroffen (88, 92). Auch die Art der verwendeten Spinalnadel stellt einen Risikofaktor im Hinblick auf die Entstehung postspinaler Kopfschmerzen dar. In einer Reihe von Studien konnte gezeigt werden, dass die Anwendung einer dünnen Pencil-Point Spinalkanüle deren Inzidenz erheblich senkt (29, 39, 45, 80, 92, 104, 105, 120, 145). Diese mit einer konischen Spitze und seitlichen Öffnung versehene atraumatische Nadel reduziert aufgrund ihrer speziellen Form die Verletzung der Dura mater, verringert das Auftreten von Zerebrospinalflüssigkeitsaustritt aus dem Spinalkanal und vermindert somit die Ausbildung der Kopfschmerzsymptomatik.

Die Behandlung der Komplikation erfolgt symptomatisch mit systemischen Analgetika und Methylxanthinen, Bettruhe und reichlicher Flüssigkeitszufuhr. Bei schweren Formen des

postspinalen Kopfschmerzes oder dem Nichtansprechen auf konservative Maßnahmen sollte ein autologer epiduraler Blutpatch angelegt werden (34, 51, 92). Auch eine erfolgreiche Therapie mit Fibrinkleber wurde in diesem Fall beschrieben (30, 51, 52).

Obwohl in der hier vorgestellten Studie bei einem Patienten während der intrathekalen Injektion der Studienlösung ein sichtbares Duraleck auftrat, konnte weder in der Verum- noch in der Placebogruppe eine postpunktionelle Duralecksymptomatik nachgewiesen werden. Die Betrachtung eines Patientenkollektivs ohne prädisponierende Risikofaktoren als auch die Verwendung einer 27 Gauge dünnen Pencil-Point Spinalkanüle unter Sicht können dafür verantwortlich gemacht werden.

In allen bislang existierenden Untersuchungen, die sich mit der Applikation von intrathekalem Morphin zur postoperativen Analgesie im Rahmen von dorsalen Repositionsspondylodesen beim Erwachsenen beschäftigen, lag ebenfalls keine postpunktionelle Duralecksymptomatik vor. Die meisten Autoren sahen den fehlenden postspinalen Kopfschmerz als Vorteil der atraumatischen Spinalnadeln an, die in den unterschiedlichsten Größen von 25 (147), 27 (123), 29 (14) und 30 Gauge (47, 70, 139) angewendet wurden.

Im Gegensatz dazu berichteten Karpos et al. (75) in ihrer Arbeit, die sich mit der intrathekalen Verabreichung von Morphin zur Schmerztherapie nach lumbalen Bandscheibenoperationen beschäftigt, über zwei Patienten mit einer schwerwiegenden postpunktionellen Duralecksymptomatik nach durchgeführter Diskektomie. Diese äußerte sich bei ihnen in Form von postspinalen Kopfschmerz und der Entstehung eines Liquorkissens, das im MRT als Pseudomeningozele beschrieben wurde.

Die persistierende Öffnung der Dura mater mit einem kontinuierlichen Austritt von Zerebrospinalflüssigkeit in den Spinalkanal führten die Autoren auf multiple Faktoren zurück. Da die Injektion des Opioids in den Durasack an der Stelle durchgeführt wurde, wo auch die Laminektomie erfolgte, lag hier kein Weichteilgewebe mehr vor, welches das Duraleck tamponieren und somit den Liquorverlust unterbinden konnte. Außerdem wurde bei der intrathekalen Applikation von Morphin eine 25 Gauge dünne Quinke-Nadel mit scharfem Schliff verwendet, für die ein erhöhtes Vorkommen von Duraverletzungen nachgewiesen ist (29, 45, 120). Schließlich machten Karpos et al. auch den Gebrauch von Saugdrainagen für die Entstehung des Duralecks und folglich der postpunktionellen Duralecksymptomatik verantwortlich.

Wegen der beschriebenen Komplikationen und einer daraus resultierenden Verschlechterung des Patientenkomforts nach dem Eingriff sahen die Autoren die Verabreichung von spinalem Morphin trotz effektiver postoperativer Analgesie bei Bandscheibenoperationen nicht als gerechtfertigt an.

Letztendlich sollte bei der Punktion der Dura mater unter Sicht mit möglichst dünnen, atraumatischen Spinalnadeln gearbeitet werden, um das bestehende Leckagerisiko zu minimieren.

5.6.2 Periphere neurologische Symptomatik

Das Auftreten peripherer neurologischer Symptome unmittelbar nach einer dorsalen Repositionsspondylodese als auch während des stationären Aufenthaltes der Patienten ist als mögliche Komplikation der durchgeführten Operation in Betracht zu ziehen. Eine Störung der Motorik, der Sensibilität, der Reflexe, des Muskeltonus oder der Koordination resultiert zumeist aus einer Irritation des Myelons und der Spinalnervenwurzeln durch die Manipulation von deren Verlauf im Spinalkanal während des Eingriffs. Auch eine Schädigung der nervalen Strukturen kann solche Ausfälle bewirken.

Hinsichtlich der Auswirkungen von intrathekal appliziertem Morphin auf die postoperative Neurologie konnten Yaksh et al. (163) in ihrer Studie anhand von Tierexperimenten Störungen im Bereich der Sensibilität feststellen.

Bei Ratten, die über einen in den Subarachnoidalraum platzierten Katheter für längere Zeit hohe Morphindosierungen zugeführt bekamen, beobachteten sie eine Hyperästhesie in den Dermatomen, die durch die Rückenmarksebenen innerviert wurden, wo das intrathekale Opioid wirkte. Diese spinal organisierte Allodynie schien dosisabhängig zu sein und konnte nicht durch Naloxon antagonisiert werden, was die Autoren auf einen opioidrezeptorunabhängigen Mechanismus bezüglich der Entstehung der neurologischen Symptomatik schließen ließ. Sie diskutierten in ihrer Arbeit drei mögliche Prinzipien, die für die Hyperästhesie verantwortlich zu sein schienen.

Zum einen wurde eine mit der Antagonisierung von Morphin einhergehende Hyperreaktivität der Tiere mit einem erhöhten neuronalen Aktivitätspotential in Verbindung gebracht, welches nach Yaksh et al. das Auftreten einer Allodynie begünstigte. Zum anderen führten die

Autoren zusammen mit Woolf (159) die Wirkung des Morphinmetaboliten Morphin-3-Glucuronid auf die beobachtete Störung der Sensibilität zurück. Auch die Feststellung, dass hohe Morphindosierungen einen antagonistischen Effekt auf den Neurotransmitter Glyzin, welcher eine postsynaptische Hemmung im Rückenmarkhinterhorn vermittelt, ausüben, konnte eine Erklärung für die neurologische Symptomatik sein. Der Wegfall inhibitorischer Stimuli resultiert in einer verlängerten Aktivität spinaler Neurone, die wiederum, laut Yaksh et al., mit einer Hyperästhesie im Zusammenhang stand.

In der vorliegenden Studie unterschieden sich die Morphin- und die Placebogruppe im Hinblick auf eine periphere neurologische Symptomatik nicht signifikant voneinander. Während diese unmittelbar nach der Operation in keinem der Patientenkollektive zu verzeichnen war, konnte während des stationären Aufenthaltes bei sieben Studienteilnehmern eine Störung der Motorik bzw. der Sensibilität eruiert werden.

Dabei handelte es sich bei einem Patienten um eine im Rahmen eines HWS-Syndroms aufgetretene Abduktionsschwäche der Arme, die mit Cortison und B-Vitaminen therapiert wurde. Schmerzen im Bein mit beginnender Zehenheberschwäche machten in einem anderen Fall trotz fehlenden pathologischen Befunden im MRT und Myelo-CT sowie blanden Laborparametern eine operative Reintervention notwendig, bei der eine erweiterte Freilegung noch komprimierter neuronaler Strukturen vorgenommen wurde. Vier Studienteilnehmer klagten über eine nicht behandlungsbedürftige Hypästhesie an der unteren Extremität und bei einem Patienten besserten sich die aufgrund eines HWS-Syndroms vorhandenen sensiblen Beschwerden im Handbereich nach konservativer krankengymnastischer Übungsbehandlung. Da eine periphere neurologische Symptomatik während des stationären Aufenthaltes in der Placebogruppe tendenziell etwas häufiger aufzutreten schien als in der Verumgruppe, war dieser Effekt wahrscheinlich nicht eine Folge der Applikation von Morphin in den Subarachnoidalraum, sondern eher eine mögliche Komplikation der durchgeführten Operation. Die beschriebenen Störungen der Motorik bzw. der Sensibilität wurden auf eine nervale Irritation sowie ein lagerungsbedingtes HWS-Syndrom im Rahmen der PILF-Spondylodese und nicht auf eine Beeinträchtigung neuronaler Übertragungsmechanismen durch das Opioid zurückgeführt.

Die wie in der Arbeit von Yaksh et al. (163) beobachteten Auswirkungen von intrathekal appliziertem Morphin auf die postoperative Neurologie resultierten in einer Hyperästhesie, welche in der dargestellten Studie in keinem Fall vorlag. Zudem handelte es sich hier um Experimente mit Ratten, denen über einen längeren Zeitraum wesentlich höhere Dosierungen

des Opioids verabreicht wurden. Die klinische Relevanz dieser Befunde für den Menschen bleibt daher momentan noch unklar.

5.6.3 Immunsuppression

Eine postoperative Immunsuppression mit einem konsekutiven Anstieg von Wundheilungsstörungen und postoperativen Infektionen kann sowohl als Komplikation einer durchgeführten dorsalen Wirbelsäulenstabilisierung angesehen als auch möglicherweise durch die Verabreichung von Morphin in den Subarachnoidalraum getriggert werden.

In einer Vielzahl von Studien konnte gezeigt werden, dass der operative Stress und eine akute postoperative Schmerzsymptomatik das endokrine System des menschlichen Körpers beeinflussen und über einen Anstieg von Glukokortikoiden und endogenen Katecholaminen insbesondere die Aktivität der natürlichen Killerzellen reduzieren, was sich in einer Suppression der Immunfunktion widerspiegelt (41, 62, 131, 152).

Morphin weist als effektiv wirksames Analgetikum bei den unterschiedlichsten Applikationsformen und Dosierungen immunsuppressive Eigenschaften auf (19, 97, 129, 168, 172). Seine dosisabhängige Beeinträchtigung des menschlichen Abwehrsystems nach intrathekalen Gabe wurde in der Arbeit von Yokota et al. (171) untersucht.

Dabei konnten die Autoren bei ihren Patienten, welche zur postoperativen Schmerztherapie im Rahmen von abdominalen Hysterektomien 0,5 mg des Opioids in den Subarachnoidalraum injiziert bekamen, am ersten Tag nach dem Eingriff eine signifikante Depletion der Aktivität natürlicher Killerzellen nachweisen, die von einem ansteigenden Plasmakortisolspiegel begleitet war. Diese Beobachtungen normalisierten sich jedoch über den weiteren Studienverlauf zunehmend und waren vollständig reversibel.

Yokota et al. machten eine Reihe von Mechanismen für die Immunsuppression durch spinale Morphin verantwortlich. Neben der nachgewiesenen Beeinträchtigung der T-Killerzellen interagiert das Opioid auch mit T-Suppressorzellen und endogenen Immunmediatoren. Es scheint bei kontinuierlicher Zufuhr über eine Atrophie von Thymus und Milz sowohl die CD4- als auch die CD8-Zellpopulationen zu reduzieren. Weiterhin beeinflusst Morphin die humorale Immunantwort durch eine Suppression der Antikörperbildung und hemmt die stimulierenden Effekte endogener Opiode auf das Abwehrsystem. Ebenso scheint es über die

Bindung an Opioidrezeptoren des zentralen Nervensystems zu einer Schwächung der Immunität, insbesondere über eine Aktivitätsabnahme der natürlichen Killerzellen, beizutragen. Schließlich führt auch eine durch Morphin auf diese Weise hervorgerufene Stimulation des zentralen Sympathikus zu einer Induktion oder Modulation der Freisetzung von Stresshormonen wie Glukokortikoiden oder endogenen Katecholaminen, was wiederum in einer Beeinträchtigung der Immunfunktion resultiert.

Obwohl die Autoren in ihrer Arbeit eine dosisabhängige, hauptsächlich durch Effekte auf das ZNS bedingte Immunsuppression durch intrathekales Morphin nachweisen konnten, trat bei Yokota et al. keine postoperative Infektion bei den Studienteilnehmern auf. Somit bleibt die klinische Relevanz der erhobenen Daten unklar.

Eine signifikante Differenz im Hinblick auf das Auftreten von Wundheilungsstörungen und postoperativen Infektionen war in der hier vorgestellten Studie in beiden Patientenkollektiven nicht zu verzeichnen.

Eine bei zwei Patienten auftretende Wundheilungsstörung war durch die Besiedelung der Wunde mit Bakterien bzw. durch die Ausbildung eines Seroms bedingt. Eine antibiotische Therapie war in beiden Fällen nicht notwendig, das Serom wurde lediglich durch eine Punktion entlastet.

Alle Studienteilnehmer, die nach dem Eingriff eine Infektion entwickelten, wurden mit einer antibiotischen Behandlung abgedeckt. Ein Harnwegsinfekt, der in der Literatur mit 30 % als häufigste nosokomiale Infektion auf einer Normalstation beschrieben wird, trat bei fünf Patienten auf. Daneben mussten eine beginnende Pneumonie, ein submuköser Zahnabszess, eine symptomatisch gewordene Divertikulitis sowie ein unklarer Fieberschub mit unspezifischen Entzündungszeichen therapiert werden.

5.6.4 Operative Reintervention

Eine operative Reintervention kann beim Vorhandensein von Komplikationen nach jedem Eingriff notwendig werden. Ein spezifischer Zusammenhang zwischen einer Revision und der Durchführung einer dorsalen Repositionsspondylodese oder der intrathekalen Verabreichung von Morphin bzw. eines Placebo liegt dabei nicht vor.

In der vorliegenden Arbeit unterschieden sich die Morphin- und die Placebogruppe hinsichtlich der Anzahl operativer Reinterventionen nicht signifikant voneinander.

Ein Patient musste aufgrund eines Duralecks, welches durch die eingebrachte Redondrainage verursacht worden war, revidiert werden. Ein damit verbundener kontinuierlicher Liquorverlust äußerte sich bei ihm in Form von zunehmenden Kopfschmerzen, Schwindel und Übelkeit. Eine persistierende periphere neurologische Symptomatik machte bei einem anderen Studienteilnehmer einen wiederholten Eingriff notwendig, bei dem eine erweiterte Freilegung noch komprimierter neuronaler Strukturen vorgenommen wurde. Wegen einer zunehmenden postoperativen Schmerzsymptomatik, verursacht durch ein intraspinale Wundhämatom mit Myelonkompression, musste ein weiterer Patient einer operativen Reintervention zugeführt werden.

Zusammenfassend kann nachgewiesen werden, dass die Applikation von 0,4 mg intrathekalem Morphin nicht mit einer signifikant erhöhten Inzidenz von peri- und postoperativen Komplikationen, welche ein Duraleck oder eine postpunktionelle Duralecksymptomatik, periphere neurologische Symptome unmittelbar nach der Operation als auch während des stationären Aufenthaltes, Wundheilungsstörungen und Infektionen sowie die Notwendigkeit einer operativen Reintervention beinhalten, im Zusammenhang steht. Eine mögliche Erklärung hierfür ist in der doch relativ hohen Sicherheit des angewendeten Verfahrens zu suchen. Zudem scheinen die in anderen Studien beschriebenen Morphinwirkungen auf neuronale Übertragungsmechanismen und das Immunsystem in der dargestellten Arbeit aufgrund der verwendeten niedrigen Dosierung des Opioids eine untergeordnete Rolle zu spielen. Bei dem gegenwärtigen kleinen Patientenkollektiv ist es jedoch schwierig, für seltene Beobachtungen der entsprechenden Variablen eine endgültige Aussage zu treffen. Derartige Hypothesen können letztendlich nur bei extrem hohen Patientenzahlen bestätigt oder verworfen werden.

5.7 „Outcome“-Parameter

Die in der hier vorgestellten Studie erhobenen „Outcome“-Parameter wie Dauer des Aufwachraumaufenthaltes, Wachstations-, Stations- und Krankenhausliegedauer dienen zur Beurteilung der Sicherheit des angewendeten Verfahrens und sollten Aufschluss über den Genesungsprozess der Studienteilnehmer, auch nach Beendigung der durchgeführten

Untersuchungen, geben. Zudem wurde der Zeitraum zwischen Operation und weitgehend selbständiger Mobilisation der Patienten ermittelt, um einen möglichen Zusammenhang zwischen der postoperativen Schmerztherapie und dem ersten eigenständigen Fortbewegen auf Stationsebene zu erkennen.

Anhand der „Outcome“-Parameter sollten die Auswirkungen der postoperativen Analgesie durch intrathekal appliziertes Morphin auf den weiteren klinischen Verlauf, auch nach der Aufhebung von dessen Wirkung, untersucht sowie eine daraus resultierende abschließende Bewertung der angewendeten Methode ermöglicht werden.

Im Hinblick auf die Dauer des Aufwachraumaufenthaltes, der Wachstations- als auch der postoperativen Krankenhausliegedauer wurden zwischen der Morphin- und der Placebogruppe keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen.

Diese Beobachtung war insbesondere auf einen bei den meisten Studienpatienten vorliegenden komplikationslosen Krankenhausaufenthalt nach dem Eingriff zurückzuführen. Weder die frühe noch die späte Form einer klinisch manifesten opioidinduzierten Atemdepression, welche eventuell zu einem verlängerten Aufwachraum- bzw. Wachstationsaufenthalt geführt hätte, lag im gegenwärtigen Patientenkollektiv vor. Auch bezüglich des Transfusionsbedarfs als Indikator für mögliche Blutungskomplikationen unterschieden sich die Verum- und die Placebogruppe nicht signifikant voneinander. Die mit einer gegebenenfalls verzögerten Entlassung einhergehenden postoperativen Zwischenfälle wie eine Verletzung der Dura mater oder eine postpunktionelle Duralecksymptomatik, periphere neurologische Symptome, Wundheilungsstörungen und Infektionen als auch die Notwendigkeit einer operativen Reintervention zeigten in beiden Studiengruppen keine signifikanten Differenzen auf, was sich in ihrer annähernd gleichen postoperativen Krankenhausliegedauer widerspiegelte.

Bei einer geplanten PLIF-Spondylodese wird in der Klinik für Orthopädie am Universitätsklinikum des Saarlandes, in Abhängigkeit vom Umfang und der Schwere der durchgeführten Operation sowie dem Gesundheitszustand der Patienten mit einem Krankenhausaufenthalt von zwei bis drei Wochen gerechnet.

Sowohl die Patienten der Morphin- als auch der Placebogruppe befanden sich dabei mit einer gesamten Krankenhausliegedauer von durchschnittlich siebzehn Tagen in dem für diesen Eingriff vorgesehenen Behandlungszeitraum.

In der Literatur wird die Verabreichung intrathekaler Opiode zur postoperativen Schmerztherapie mit einer früheren und schnelleren Mobilisation der Patienten, begleitet von einer verminderten Inzidenz pulmonaler Komplikationen, in Zusammenhang gebracht (119, 124, 160).

In der vorliegenden Arbeit unterschieden sich die beiden Patientenkollektive hinsichtlich dem Zeitraum zwischen Operation und weitgehend selbständiger Mobilisation nicht signifikant voneinander.

Von dieser Beobachtung konnte jedoch nicht auf einen fehlenden Einfluss der postoperativen Analgesie durch intrathekal appliziertes Morphin auf das erste eigenständige Fortbewegen der Studienteilnehmer auf Stationsebene geschlossen werden, da die Klinik für Orthopädie bei Patienten mit einer versteiften Wirbelsäule in Zusammenarbeit mit der hausinternen Physiotherapie eine standardisierte krankengymnastische Übungsbehandlung durchführt. Folglich erhielten alle Studienteilnehmer bereits am ersten Tag nach dem Eingriff eine stabilisierende Wirbelsäulengymnastik und wurden mit Begleitung unter Vollbelastung mobilisiert. Diese Vorgehensweise erleichterte den Patienten der Verum- als auch der Placebogruppe ein möglichst baldiges selbständiges Fortbewegen auf Stationsebene, wobei die zunehmende Wundheilung mit einer Verringerung der Schmerzsymptomatik sicherlich ebenso entscheidend dazu beitrug.

Um das operative Ergebnis zu gewährleisten und zu optimieren, wurde allen Patienten empfohlen, die Wirbelsäule für zwölf Wochen in einem Überbrückungsmieder ruhig zu stellen und die krankengymnastische Übungsbehandlung fortzuführen. Anschließend erfolgte die Korsettentwöhnung bei den meisten Studienteilnehmern im Rahmen einer beantragten Anschlussheilbehandlung oder durch eine ambulante Physiotherapie.

In drei von den bislang existierenden Studien, die sich mit der Applikation von intrathekalem Morphin zur postoperativen Analgesie im Rahmen von dorsalen Repositionsspondylodesen beim Erwachsenen beschäftigen, wurden die „Outcome“-Parameter bezüglich des angewendeten Verfahrens ebenfalls erfasst und näher erläutert.

Ross et al. (123) konnten bei ihren Studienteilnehmern, welche 0,25 mg bzw. 0,5 mg des Opioids in den Subarachnoidalraum injiziert bekamen, eine signifikant kürzere durchschnittliche Krankenhausliegedauer verzeichnen als in der Placebogruppe und der Verumgruppe, welche 0,125 mg intrathekales Morphin erhalten hatte. Die Zeit bis zur ersten

selbständigen Mobilisation war, analog zu der hier vorgestellten Arbeit, bei allen Patienten identisch.

In der Studie von France et al. (47) wurde zwischen der Morphin- und Placebogruppe keine signifikante Differenz im Hinblick auf den durchschnittlichen Krankenhausaufenthalt nachgewiesen.

Techanivate et al. (139) befragten ihre Studienteilnehmer bezüglich der Zufriedenheit mit der postoperativen Schmerztherapie, die bei ihnen aus der intrathekalen Gabe von 0,3 mg Morphin oder Kochsalzlösung und einer Verabreichung des Opioids über die PCA-Pumpe bestand. Dabei waren alle Patienten der Verumgruppe mit dem angewendeten Verfahren zufrieden, während 15 % der Placebogruppe aufgrund mangelnder Analgesie und schwerwiegendem Erbrechen die durchgeführte Schmerztherapie als inadäquat ansahen. Trotz dieser Meinungsdivergenz unterschieden sich die beiden Patientenkollektive nicht signifikant voneinander.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Verabreichung von 0,4 mg intrathekalem Morphin die ermittelten „Outcome“-Parameter wie Dauer des Aufwachraumaufenthaltes, Wachstations-, Stations- und Krankenhausliegedauer in dem untersuchten Patientenkollektiv nicht signifikant beeinflusst.

Abschließend betrachtet stellt die Applikation von 0,4 mg intrathekalem Morphin ein durchaus sinnvolles Verfahren zur Behandlung der postoperativen Schmerzen nach durchgeführter posteriorer lumbaler interkorporeller Fusions - Spondylodese dar und kann für zukünftige Eingriffe als effektive und sichere Routinemethode empfohlen werden. Die in der Verumgruppe trotz signifikant geringerem zusätzlichen Piritramidkonsum in Form einer signifikant höheren Kohlendioxidpartialdruckdifferenz zum Ausgangswert resultierende Hyperkapnie lässt auf eine atemdepressorische Komponente des niedrig dosierten intrathekalen Opioids schließen, die aber klinisch nicht bedenklich ist. Jedoch muss bei der Anwendung höherer Dosierungen von intrathekal verabreichtem Morphin über 0,4 mg mit einer bedeutsamen Zunahme dieser Komplikation gerechnet werden. Ob das angewendete einfache Verfahren unter Sicht die Häufigkeit der Chronifizierung von Schmerzen, die in der Literatur mit über 30 % beschrieben wird, beeinflussen kann, wurde in der dargestellten Arbeit nicht untersucht, sollte aber in ergänzenden Studien, die sich mit dem therapeutischen

Effekt von intrathekal appliziertem Morphin auf die postoperativen Schmerzen nach PLIF-Spondylodese beschäftigen, in Betracht gezogen werden.

6. Literatur

- 1 Abboud TK, Dror A, Mosaad P, Zhu J, Mantilla M, Swart F, Gangolly J, Silao P, Makar A, Moore J, Davis H, Lee J
Mini-dose intrathecal morphine for the relief of post-caesarean section pain: Safety, efficacy and ventilatory responses to carbondioxide
Anesth Analg 1988; 67: 137-143
- 2 Allen C, Glasziou P, Del Mar C
Bedrest: A potentially harmful treatment needing more careful evaluation
Lancet 1999; 354: 1229-1233
- 3 Arner S, Arner B
Differential effects of epidural morphine in the treatment of cancer-related pain
Acta Anaesthesiol Scand 1985; 29: 32-36
- 4 Atweh SF, Kuhar MJ
Autoradiographic localization of opiate receptors in rat brain. I. Spinal cord and lower medulla
Brain Res 1977; 124: 53-67
- 5 Bailey PL, Lu JK, Pace NL, Orr JA, White JL, Hamber EA, Slawson MH, Crouch DJ, Rollins DE
Effects of intrathecal morphine on the ventilatory response to hypoxia
N Engl J Med 2000; 343: 1228-1234
- 6 Bailey PL, Rhondeau S, Schafer PG, Lu JK, Timmins BS, Foster W, Pace NL, Stanley TH
Dose-response pharmacology of intrathecal morphine in human volunteers
Anesthesiology 1993; 79: 49-59
- 7 Baillie SP, Bateman DN, Coates PE, Woodhouse KW

Age and the pharmacokinetics of morphine

Age Ageing 1989; 18: 258-262

- 8 Ballantyne JC, Carr DB, Chalmers TC, Dear KB, Angelillo IF, Mosteller F
Postoperative patient-controlled analgesia: Metaanalyses of initial randomized control trials
J Clin Anesth 1993; 5: 182-193
- 9 Ballantyne JC, Loach AB, Carr DB
Itching after epidural and spinal opiates
Pain 1988; 33: 149-160
- 10 Bellville JW, Forrest WH Jr, Miller E, Brown BW Jr
Influence of age on pain relief from analgesics. A study of postoperative patients
J Am Med Assoc 1971; 217: 1835-1841
- 11 Bernard JM, Hommeril JL, Legendre MP, Passuti N, Pinaud M
Spinal or systemic analgesia after extensive spinal surgery: Comparison between intrathecal morphine and intravenous fentanyl plus clonidine
J Clin Anesth 1993; 5: 231-236
- 12 Bisgaard T, Klarskov B, Rosenberg J, Kehlet H
Characteristics and prediction of early pain after laparoscopic cholecystectomy
Pain 2001; 90: 261-269
- 13 Blacklock JB, Rea GL, Maxwell RE
Intrathecal morphine during lumbar spine operation for postoperative pain control
Neurosurgery 1986; 18: 341-344
- 14 Boezaart AP, Eksteen JA, Spuy GV, Rossouw P, Knipe M
Intrathecal morphine. Double-blind evaluation of optimal dosage for

analgesia after major lumbar spinal surgery

Spine 1999; 24: 1131-1137

- 15 Borgeat A, Ekatodramis G, Schenker CA
Postoperative nausea and vomiting in regional anaesthesia: A review
Anesthesiology 2003; 98: 530-547

- 16 Borgeat A, Stirnemann HR
Ondansetron is effective to treat spinal or epidural morphine-induced pruritus
Anesthesiology 1999; 90: 432-436

- 17 Borgeat A, Wilder-Smith OH, Saiah M, Rifat K
Subhypnotic doses of propofol relieve pruritus induced by epidural and intrathecal morphine
Anesthesiology 1992; 76: 510-512

- 18 Bromage PR, Camporesi EM, Durant PA, Nielsen CH
Nonrespiratory side-effects of epidural morphine
Anesth Analg 1982; 61: 490-495

- 19 Bryant HU, Bernton EW, Kenner JR, Holaday JW
Role of adrenal cortical activation in the immunosuppressive effects of chronic morphine treatment
Endocrinology 1991; 128: 3253-3258

- 20 Camporesi EM, Nielsen CH, Bromage PR, Durant PA
Ventilatory CO₂-sensitivity after intravenous and epidural morphine in volunteers
Anesth Analg 1983; 62: 633-640

- 21 Carbaat PA, van Crevel H
Lumbar puncture headache: Controlled study of the preventive effect of 24 hours` bedrest

Lancet 1981; 2: 1133-1135

- 22 Chaney MA
Side-effects of intrathecal and epidural opioids
Can J Anaesth 1995; 42: 891-903
- 23 Charuluxananan S, Kyokong O, Somboonviboon W, Lertmaharit S, Ngamprasertwong P, Nimcharoendee K
Nalbuphine versus propofol for treatment of intrathecal morphine-induced pruritus after caesarean delivery
Anesth Analg 2001; 93: 162-165
- 24 Charuluxananan S, Kyokong O, Somboonviboon W, Narasethakamol A, Promlok P
Nalbuphine versus ondansetron for prevention of intrathecal morphine-induced pruritus after caesarean delivery
Anesth Analg 2003; 96: 1789-1793
- 25 Clergue F, Montembault C, Despierres O, Ghesquière F, Harari A, Viars P
Respiratory effects of intrathecal morphine after upper abdominal surgery
Anesthesiology 1984; 61: 677-685
- 26 Colbert S, O'Hanlon DM, Galvin S, Chambers F, Moriarty DC
The effect of rectal diclofenac on pruritus in patients receiving intrathecal morphine
Anaesthesia 1999; 54: 948-952
- 27 Cole PJ, Craske DA, Wheatley RG
Efficacy and respiratory effects of low-dose spinal morphine for postoperative analgesia following knee arthroplasty
Br J Anaesth 2000; 85: 233-237
- 28 Cousins MJ, Mather LE
Intrathecal and epidural administration of opioids

Anesthesiology 1984; 61: 276-310

- 29 Cruickshank RH, Hopkinson JM
Fluid flow through dural puncture sites. An in vitro comparison of needle point types
Anaesthesia 1989; 44: 415-418
- 30 Crul BJ, Gerritse BM, van Dongen RT, Schoonderwaldt HC
Epidural fibrin glue injection stops persistent post-dural puncture headache
Anesthesiology 1999; 91: 576-577
- 31 Dahl JB, Rosenberg J, Hansen BL, Hjortso NC, Kehlet H
Differential analgesic effects of low-dose epidural morphine and morphine-bupivacaine at rest and during mobilization after major abdominal surgery
Anesth Analg 1992; 74: 362-365
- 32 Dalens B, Tanguy A
Intrathecal morphine for spinal fusion in children
Spine 1988; 13: 494-498
- 33 De Loach LJ, Higgins MS, Caplan AB, Stiff JL
The visual analog scale in the immediate postoperative period: Intrasubject variability and correlation with a numeric scale
Anesth Analg 1998; 86: 102-106
- 34 Di Giovanni AJ, Dunbar BS
Epidural injections of autologous blood for post-lumbar puncture headache
Anesth Analg 1970; 49: 268-271
- 35 Diener HC, Bendig M, Hempel V
Der postpunktionelle Kopfschmerz
Fortschr Neurol Psychiatr 1985; 53: 344-349
- 36 Döpfmer UR, Schenk MR, Kuscic S, Beck DH, Döpfmer S, Kox WJ

- A randomized controlled double-blind trial comparing piritramide and morphine for analgesia after hysterectomy**
Eur J Anaesthesiol 2001; 18: 389-393
- 37 Duggleby W, Lander J
Cognitive status and postoperative pain: Older adults
J Pain Symptom Manage 1994; 9: 19-27
- 38 Eisenach JC, Hood DD, Curry R, Shafer SL
Cephalad movement of morphine and fentanyl in humans after intrathecal injection
Anesthesiology 2003; 99: 166-173
- 39 Engelhardt A, Oheim S, Neundörfer B
Lumbar puncture with a new atraumatic needle
J Neurol 1990; 237 (Supl): S 54
- 40 Engelmeier MP
Über atypische Beschwerden nach der Lumbalpunktion
Medizinische 1953; 49: 1579-1581
- 41 Ergina PL, Gold SL, Meakins JL
Perioperative care of the elderly patient
World J Surg 1993; 17: 192-198
- 42 Etches RC, Sandler AN, Daley MD
Respiratory depression and spinal opioids
Can J Anaesth 1989; 36: 165-185
- 43 Farner D, Verzar F
The age parameter of pharmacological activity
Experientia 1961; 17: 421-422
- 44 Fechner R, Racenberg E, Castor G

Klinische Untersuchungen über die Wirkung von Morphin, Pentazocin, Pethidin, Piritramid und Tramadol auf die Atmung

Anästh Intensivmed 1985; 26: 126-132

- 45 Flanagan JF, Kumatta D, Black D
Comparison of 24 gauge Sprotte and 27 gauge Quinke needle on the incidence of post-dural puncture headache
Anesth Analg 1991; 72 (Suppl): S 75
- 46 Foldes FF
Pain control with intrathecally and peridurally administered opioids and other drugs
Anaesthesiol Reanim 1991; 16: 287-298
- 47 France JC, Jorgenson SS, Lowe TG, Dwyer AP
The use of intrathecal morphine for analgesia after posterolateral lumbar fusion: A prospective, double-blind, randomized study
Spine 1997; 22: 2272-2277
- 48 Gagliese L, Jackson M, Ritvo P, Wowk A, Katz J
Age is not an impediment to effective use of patient-controlled analgesia by surgical patients
Anesthesiology 2000; 93: 601-610
- 49 Gagliese L, Weizblit N, Ellis W, Chan VW
The measurement of postoperative pain: A comparison of intensity scales in younger and older surgical patients
Pain 2005; 117: 412-420
- 50 Gall O, Aubineau JV, Bernière J, Desjeux L, Murat I
Analgesic effect of low-dose intrathecal morphine after spinal fusion in children
Anesthesiology 2001; 94: 447-452

- 51 Gentili ME
Epidural fibrin glue injection stops post-dural puncture headache in patient with long-term intrathecal catheterization
Reg Anesth Pain Med 2003; 28: 70
- 52 Gerritse BM, van Dongen RT, Crul BJ
Epidural fibrin glue injection stops persistent cerebrospinal fluid leak during long-term intrathecal catheterization
Anesth Analg 1997; 84: 1140-1141
- 53 Gibb DB, Pikler N
Piritramide – a new long-acting analgesic
Anaesth Intens Care 1973; 1: 308-314
- 54 Giuffre M, Asci J, Arnstein P, Wilkinson C
Postoperative joint replacement pain: Description and opioid requirement
J Post Anesth Nurs 1991; 6: 239-245
- 55 Glass PS
Respiratory depression following only 0,4 mg of intrathecal morphine
Anesthesiology 1984; 60: 256-257
- 56 Goodchild CS, Nadeson R, Cohen E
Supraspinal and spinal cord opioid receptors are responsible for antinociception following intrathecal morphine injections
Eur J Anaesthesiol 2004; 21: 179-185
- 57 Grant R, Condon B, Hart I, Teasdale GM
Changes in intracranial CSF volume after lumbar puncture and their relationship to post-lumbar puncture headache
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991; 54: 440-442
- 58 Greaves MW, Mc Donald-Gibson W
Itch: Role of prostaglandins

Br Med J 1973; 3: 608-609

- 59 Gustafsson LL, Schildt B, Jacobsen K
Adverse-effects of extradural and intrathecal opiates: Report of a nationwide survey in Sweden
Br J Anaesth 1982; 54: 479-486
- 60 Hägermark O, Strandberg K
Pruritogenic activity of prostaglandin E2
Acta Derm Venereol 1977; 57: 37-43
- 61 Heffernan AM, Rowbotham DJ
Postoperative nausea and vomiting: Time for balanced antiemesis?
Br J Anaesth 2000; 85: 675-677
- 62 Heilig M, Irwin M, Grewal I, Sercarz E
Sympathetic regulation of T-helper cell function
Brain Behav Immun 1993; 7: 154-163
- 63 Hermens JM, Ebertz JM, Hanifin JM, Hirshman CA
Comparison of histamine release in human skin mast cells induced by morphine, fentanyl and oxymorphone
Anesthesiology 1985; 62: 124-129
- 64 Ho ST, Wang JJ, Tzeng JI, Liu HS, Ger LP, Liaw WJ
Dexamethasone for preventing nausea and vomiting associated with epidural morphine: A dose-ranging study
Anesth Analg 2001; 92: 745-748
- 65 Honet JE, Norris MC
Histamine release following intrathecal administration of morphine for caesarean section
Int J Obstet Anesth 1991; 1: 39-42

- 66 Iatrou CA, Dragoumanis CK, Vogiatzaki TD, Vretzakis GI, Simopoulos CE, Dimitriou VK
Prophylactic intravenous ondansetron and dolasetron in intrathecal morphine-induced pruritus: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study
Anesth Analg 2005; 101: 1516-1520
- 67 Jacobson L, Chabal C, Brody MC
A dose-response study of intrathecal morphine: Efficacy, duration, optimal dose and side-effects
Anesth Analg 1988; 67: 1082-1088
- 68 Janssen PA
Potent, new analgesics, tailor-made for different purposes
Acta Anaesthesiol Scand 1982; 26: 262-268
- 69 Johnson A, Bengtsson M, Söderlind K, Löfström JB
Influence of intrathecal morphine and naloxone intervention on postoperative ventilatory regulation in elderly patients
Acta Anaesthesiol Scand 1992; 36: 436-444
- 70 Johnson RG, Miller M, Murphy M
Intraspinal narcotic analgesia. A comparison of two methods of postoperative pain relief
Spine 1989; 14: 363-366
- 71 Jones RD, Jones JG
Intrathecal morphine: Naloxone reverses respiratory depression but not analgesia
Br Med J 1980; 281: 645-646
- 72 Kaiko RF
Age and morphine analgesia in cancer patients with postoperative pain
Clin Pharmacol Ther 1980; 28: 823-826

- 73 Kaiser KG, Bainton CR
Treatment of intrathecal morphine overdose by aspiration of cerebrospinal fluid
Anesth Analg 1987; 66: 475-477
- 74 Kalkman CJ, Visser K, Moen J, Bonsel GJ, Grobbee DE, Moons KG
Preoperative prediction of severe postoperative pain
Pain 2003; 105: 415-423
- 75 Karpos PA, Jones CK, Mc Namara MJ, Spengler DM
Persistent leakage of cerebrospinal fluid after intrathecal administration of morphine in an operation on the lumbar spine. A report of two cases.
J Bone Joint Surg Am 1994; 76: 916-918
- 76 Kay B
A clinical investigation of piritramide in the treatment of postoperative pain
Br J Anaesth 1971; 43: 1167-1171
- 77 Kietzmann D, Bouillon T, Hamm C, Schwabe K, Schenk H, Gundert-Remy U, Kettler D
Pharmacodynamic modelling of the analgesic effects of piritramide in postoperative patients
Acta Anaesthesiol Scand 1997; 41: 888-894
- 78 Kirson LE, Goldman JM, Slover RB
Low-dose intrathecal morphine for postoperative pain control in patients undergoing transurethral resection of the prostate
Anesthesiology 1989; 71: 192-195
- 79 Kjellberg F, Tramer MR
Pharmacological control of opioid-induced pruritus: A quantitative systematic review of randomized trials
Eur J Anaesthesiol 2001; 18: 346-357

- 80 Kleyweg RP, Hertzberger LI, Carbaat PA
Significant reduction in post-lumbar puncture headache using an atraumatic needle. A double-blind, controlled clinical trial
Cephalalgia 1998; 18: 635-637
- 81 Ko MC, Song MS, Edwards T, Lee H, Naughton NN
The role of central μ -opioid receptors in opioid-induced itch in primates
J Pharmacol Exp Ther 2004; 310: 169-176
- 82 Ko S, Goldstein DH, van den Kerkhof EG
Definitions of „respiratory depression“ with intrathecal morphine postoperative analgesia: A review of the literature
Can J Anaesth 2003; 50: 679-688
- 83 Koski DW, Fraser JG
Pruritus following spinal anaesthesia
Anesth Analg 1980; 59: 157-158
- 84 Krajnik M, Zylicz Z
Understanding pruritus in systemic disease
J Pain Symptom Manage 2001; 21: 151-168
- 85 Krause L, Shuster S
Mechanism of action of antipruritic drugs
Br Med J 1983; 287: 1199-1200
- 86 Krenn H, Jellinek H, Haumer H, Oczenski W, Fitzgerald R
Naloxone-resistant respiratory depression and neurological eye symptoms after intrathecal morphine
Anesth Analg 2000; 91: 432-433
- 87 Kumar N, Rowbotham DJ
Piritramide
Br J Anaesth 1999; 82: 3-5

- 88 Kuntz KM, Kokmen E, Stevens JC, Miller P, Offord KP, Ho MM
Post-lumbar puncture headaches: Experience in 501 consecutive procedures
Neurology 1992; 42: 1884-1887
- 89 Laizure SC, Miller JH, Stevens RC, Donahue DJ, Laster RE, Brown D
The disposition and cerebrospinal fluid penetration of morphine and its two major glucuronidated metabolites in adults undergoing lumbar myelogram
Pharmacotherapy 1993; 13: 471-475
- 90 Lamotte C, Pert CB, Snyder SH
Opiate receptor binding in primate spinal cord: Distribution and changes after dorsal root section
Brain Res 1976; 112: 407-412
- 91 Lanz E, Daubländer M, Lipp M, Theiss D
0,5 mg Morphin intrathekal bei Spinalanästhesie. Eine Doppelblindstudie zu sensibler Blockade, postoperativer Analgesie und Nebenwirkungen
Reg Anaesth 1984; 7: 79-85
- 92 Larsen R
Anästhesie
7. neu bearbeitete und erweiterte Auflage
Urban & Fischer Verlag · München · Jena, 2002
- 93 Lehmann KA, Tenbuhs B, Hoeckle W
Patient-controlled analgesia with piritramide for the treatment of postoperative pain
Acta Anaesthesiol Belg 1986; 37: 247-257
- 94 Long DM
Commentary on Schmidek HH, Cutler SG
Epidural morphine for control of pain after spinal surgery: A preliminary report
Neurosurgery 1983; 13: 39

- 95 Lund I, Erikson H, Molnar I, Nordahl T
Pirinitramide (R-3365) and morphine. A comparison of analgesic potency and respiratory depressant effect
Nord Med 1965; 74: 887-891
- 96 Luthman JA, Kay NH, White JB
Intrathecal morphine for post-caesarean section analgesia: Does naloxone reduce the incidence of pruritus?
Int J Obstet Anesth 1992; 1: 191-194
- 97 Luza J
Der Einfluss von Morphin auf die weißen Blutkörperchen
Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med 1984; 107: 125-132
- 98 Moore AK, Vilderman S, Lubenskyi W, Mc Cans J, Fox GS
Differences in epidural morphine requirements between elderly and young patients after abdominal surgery
Anesth Analg 1990; 70: 316-320
- 99 Morgan M
Epidural and intrathecal opioids
Anaesth Intens Care 1987; 15: 60-67
- 100 Morgan M
The rational use of intrathecal and extradural opioids
Br J Anaesth 1989; 63: 165-188
- 101 Morin C, Lund JP, Villarroel T, Clokie CM, Feine JS
Differences between the sexes in post-surgical pain
Pain 2000; 85: 79-85
- 102 Morlion B, Ebner E, Weber A, Finke W, Puchstein C
Influence of bolus size on efficacy of postoperative patient-controlled analgesia with piritramide

- Br J Anaesth 1999; 82: 52-55
- 103 Moss J, Rosow CE
Histamine release by narcotic and muscle relaxants in humans
Anesthesiology 1983; 59: 330-339
- 104 Müller B, Adelt K, Reichmann H
Technique of lumbar puncture and post-punctural syndrome
J Neurol 1990; 237 (Supl): S 63
- 105 Müller B, Adelt K, Reichmann H, Toyka K
Atraumatic needle reduces the incidence of post-lumbar puncture syndrome
J Neurol 1994; 241: 376-380
- 106 Naganuma R, Tsuchida H, Okanuma M, Iwasaki H, Namiki A
The efficacy of low-dose propofol for intrathecal morphine-induced pruritus
Masui 1998; 47: 562-565
- 107 Nortcliffe SA, Shah J, Buggy DJ
Prevention of postoperative nausea and vomiting after spinal morphine for caesarean section: Comparison of cyclizine, dexamethasone and placebo
Br J Anaesth 2003; 90: 665-670
- 108 O'Neill P, Knickenberg C, Bogahalanda S, Booth AE
Use of intrathecal morphine for postoperative pain relief following lumbar spine surgery
J Neurosurg 1985; 63: 413-416
- 109 Oberle K, Paul P, Wry J, Grace M
Pain, anxiety and analgesics: A comparative study of elderly and younger surgical patients
Can J Aging 1990; 9: 13-22
- 110 Osterman, PO

Paroxysmal itching in multiple sclerosis

Br J Dermatol 1976; 95: 555-558

- 111 Owen JA, Sitar DS, Berger L, Brownell L, Duke PC, Mitenko PA
Age-related morphine kinetics
Clin Pharmacol Ther 1983; 34: 364-368
- 112 Paqueron X, Galinski M, Boudet L, Murat I
Une faible dose de nalbuphine antagonise la dépression respiratoire induite par la morphine intrathécale sans lever l'analgésie
Ann Fr Anesth Réanim 1997; 16: 294-296
- 113 Parlow JL, Costache I, Avery N, Turner K
Single-dose haloperidol for the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting after intrathecal morphine
Anesth Analg 2004; 98: 1072-1076
- 114 Pert CB, Kuhar MJ, Snyder SH
Opiate receptor: Autoradiographic localization in rat brain
Proc Natl Acad Sci USA 1976; 73: 3729-3733
- 115 Pert CB, Snyder SH
Opiate receptor: Demonstration in nervous tissue
Science 1973; 179: 1011-1014
- 116 Pirat A, Tuncay SF, Torgay A, Candan S, Arslan G
Ondansetron, orally disintegrating tablets versus intravenous injection for prevention of intrathecal morphine-induced nausea, vomiting and pruritus in young males
Anesth Analg 2005; 101: 1330-1336
- 117 Rathmell JP, Lair TR, Nauman B
The role of intrathecal drugs in the treatment of acute pain
Anesth Analg 2005; 101 (Suppl): S 30-43

- 118 Rawal N, Allvin R, Euro Pain Study Group on Acute Pain
Epidural and intrathecal opioids for postoperative pain management in Europe – a 17-nation questionnaire study of selected hospitals
Acta Anaesthesiol Scand 1996; 40: 1119-1126
- 119 Rawal N, Sjöstrand U, Christoffersson E, Dahlström B, Arvill A, Rydman H
Comparison of intramuscular and epidural morphine for postoperative analgesia in the grossly obese: Influence on postoperative ambulation and pulmonary function
Anesth Analg 1984; 63: 583-592
- 120 Ready LB, Cuplin S, Haschke RH, Nessly M
Spinal needle determinants of rate of transdural fluid leak
Anesth Analg 1989; 69: 457-460
- 121 Ready LB, Loper KA, Nessly M, Wild L
Postoperative epidural morphine is safe on surgical wards
Anesthesiology 1991; 75: 452-456
- 122 Rogers JE, Fleming BG, Macintosh KC, Johnston B, Morgan-Hughes JO
Effect of timing of ketorolac administration on patient-controlled opioid use
Br J Anaesth 1995; 75: 15-18
- 123 Ross DA, Drasner K, Weinstein PR, Flaherty JF, Barbaro NM
Use of intrathecally administered morphine in the treatment of postoperative pain after lumbar spinal surgery: A prospective, double-blind, placebo-controlled study
Neurosurgery 1991; 28: 700-704
- 124 Rybro L, Schurizek BA, Petersen TK, Wernberg M
Postoperative analgesia and lung function: A comparison of intramuscular with epidural morphine
Acta Anaesthesiol Scand 1982; 26: 514-518

- 125 Saarne A
Clinical evaluation of the new analgesic piritramide
Acta Anaesthesiol Scand 1969; 13: 11-19

- 126 Sanchez-Ledesma MJ, Lopez-Olaondo L, Pueyo FJ, Carrascosa F, Ortega A
A comparison of three antiemetic combinations for the prevention of postoperative nausea and vomiting
Anesth Analg 2002; 95: 1590-1595

- 127 Sarma VJ, Boström UV
Intrathecal morphine for the relief of post-hysterectomy pain: A double-blind, dose-response study
Acta Anaesthesiol Scand 1993; 37: 223-227

- 128 Sarvela PJ, Halonen PM, Soikkeli AI, Kainu JP, Korttila KT
Ondansetron and tropisetron do not prevent intraspinal morphine- and fentanyl-induced pruritus in elective caesarean delivery
Acta Anaesthesiol Scand 2006; 50: 239-244

- 129 Shavit Y, Depaulis A, Martin FC, Terman GW, Pechnick RN, Zare CJ, Gale RP, Liebeskind JC
Involvement of brain opiate receptors in the immune-suppressive effect of morphine
Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83: 7114-7117

- 130 Shook JE, Watkins WD, Camporesi EM
Differential roles of opioid receptors in respiration, respiratory disease and opiate-induced respiratory depression
Am Rev Respir Dis 1990; 142: 895-909

- 131 Slade MS, Simmons RL, Yunis E, Greenberg LJ
Immunodepression after major surgery in normal patients
Surgery 1975; 78: 363-372

- 132 Slappendel R, Weber EW, Benraad B, van Limbeek J, Dirksen R
Itching after intrathecal morphine. Incidence and treatment
Eur J Anaesthesiol 2000; 17: 616-621
- 133 Snyder SH, Childers SR
Opiate receptors and opioid peptides
Annu Rev Neurosci 1979; 2: 35-64
- 134 Sobotka AK, Marone G, Lichtenstein LM
Indomethacin, arachidonic acid metabolism and basophil histamine release
Monogr Allergy 1979; 14: 285-287
- 135 Standl TG, Horn E, Luckmann M, Burmeister M, Wilhelm S, Schulte am Esch J
Subarachnoid sufentanil for early postoperative pain management in orthopedic patients: A placebo-controlled, double-blind study using spinal microcatheters
Anesthesiology 2001; 94: 230-238
- 136 Szarvas S, Chellapuri RS, Harmon DC, Owens J, Murphy D, Shorten GD
A comparison of dexamethasone, ondansetron and dexamethasone plus ondansetron as prophylactic antiemetic and antipruritic therapy in patients receiving intrathecal morphine for major orthopedic surgery
Anesth Analg 2003; 97: 259-263
- 137 Szarvas S, Harmon D, Murphy D
Neuraxial opioid-induced pruritus: A review
J Clin Anesth 2003; 15: 234-239
- 138 Tarkkila P, Törn K, Tuominen M, Lindgren L
Premedication with promethazine and transdermal scopolamine reduces the incidence of nausea and vomiting after intrathecal morphine
Acta Anaesthesiol Scand 1995; 39: 983-986
- 139 Techanivate A, Kiatgungwanglia P, Yingsakmongkol W

Spinal morphine for postoperative analgesia after lumbar laminectomy with fusion

J Med Assoc Thai 2003; 86: 262-269

- 140 Thomas DA, Williams GM, Iwata K, Kenshalo DR Jr, Dubner R
The medullary dorsal horn. A site of action of morphine in producing facial scratching in monkeys
Anesthesiology 1993; 79: 548-554
- 141 Thomas T, Robinson C, Champion D, Mc Kell M, Pell M
Prediction and assessment of the severity of postoperative pain and of satisfaction with management
Pain 1998; 75: 177-185
- 142 Tohda C, Yamaguchi T, Kuraishi Y
Intracisternal injection of opioids induces itch-associated response through μ -opioid receptors in mice
Jpn J Pharmacol 1997; 74: 77-82
- 143 Törn K, Tuominen M, Tarkkila P, Lindgren L
Effects of subhypnotic doses of propofol on the side-effects of intrathecal morphine
Br J Anaesth 1994; 73: 411-412
- 144 Torrey EF
Headaches after lumbar puncture and insensitivity to pain in psychiatric patients
N Engl J Med 1979; 301: 110
- 145 Tourtellotte WW, Henderson WG, Tucker RP, Gilland O, Walker JE, Kokman E
A randomized, double-blind clinical trial comparing the 22 versus the 26 gauge needle in the production of the post-lumbar puncture syndrome in normal individuals
Headache 1972; 12: 73-78

- 146 Ummenhofer WC, Arends RH, Shen DD, Bernards CM
Comparative spinal distribution and clearance kinetics of intrathecally administered morphine, fentanyl, alfentanil and sufentanil
Anesthesiology 2000; 92: 739-753
- 147 Urban MK, Jules-Elysée K, Urquhart B, Cammisa FP, Boachie-Adjei O
Reduction in postoperative pain after spinal fusion with instrumentation using intrathecal morphine
Spine 2002; 27: 535-537
- 148 Ure BM, Neugebauer E, Ullmann K, Driever R, Troidl H
Patienten kontrollierte Analgesie (PCA) zur postoperativen Schmerztherapie. Eine prospektive Beobachtungsstudie zur Technologiebewertung im Stationsbetrieb
Chirurg 1993; 64: 802-808
- 149 van Crugten JT, Somogyi AA, Nation RL, Reynolds G
The effect of old age on the disposition and antinociceptive response of morphine and morphine-6 β -glucuronide in the rat
Pain 1997; 71: 199-205
- 150 Varrassi G, Celleno D, Capogna G, Costantino P, Emanuelli M, Sebastiani M, Pesce AF, Niv D
Ventilatory effects of subarachnoid fentanyl in the elderly
Anaesthesia 1992; 47: 558-562
- 151 Wallengren J, Hakanson R
Effects of capsaicin, bradykinin and prostaglandin E2 in the human skin
Br J Dermatol 1992; 126: 111-117
- 152 Walton B
Effects of anaesthesia and surgery on immune status
Br J Anaesth 1979; 51: 37-43

- 153 Wang JJ, Ho ST, Tzeng JI
Comparison of intravenous nalbuphine infusion versus naloxone in the prevention of epidural morphine-related side-effects
Reg Anesth Pain Med 1998; 23: 479-484
- 154 Wang JK
Analgesic effect of intrathecally administered morphine
Reg Anaesth 1977; 2: 3,8
- 155 Wang JK, Nauss LA, Thomas JE
Pain relief by intrathecally applied morphine in man
Anesthesiology 1979; 50: 149-151
- 156 Wetmore RW, Kalt MA, Sybert JW, Hecker ET
Intrathecal administration of morphine followed by patient-controlled intravenous administration for postoperative analgesia
Clin Pharm 1992; 11: 958-961
- 157 Weyne F, Schluter J, Lust P
Piritramide, a potent postoperative analgesic with unusually low respiratory depressant, cardiovascular and emetic effects. A preliminary report
Acta Anaesthesiol Belg 1968; 19: 33-45
- 158 White PF, Watcha MF
Postoperative nausea and vomiting: Prophylaxis versus treatment
Anesth Analg 1999; 89: 1337-1339
- 159 Woolf CJ
Intrathecal high-dose morphine produces hyperalgesia in the rat
Brain Res 1981; 209: 491-495
- 160 Yagishita Y, Inoue K, Morioka T, Kano T
Intrathecal application of morphine. II. Effects on the respiration studied using CO₂-response curves

Masui 1980; 29: 471-477

- 161 Yaksh TL
Opioid receptor systems and the endorphins: A review of their spinal organization
J Neurosurg 1987; 67: 157-176
- 162 Yaksh TL
Spinal opiate analgesia: Characteristics and principles of action
Pain 1981; 11: 293-346
- 163 Yaksh TL, Harty GJ, Onofrio BM
High dose of spinal morphine produce a nonopiate receptor-mediated hyperesthesia: Clinical and theoretic implications
Anesthesiology 1986; 64: 590-597
- 164 Yaksh TL, Rudy TA
Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics
Science 1976; 192: 1357-1358
- 165 Yamaguchi H, Watanabe S, Fukuda T, Takahashi H, Motokawa K, Ishizawa Y
Minimal effective dose of intrathecal morphine for pain relief following transabdominal hysterectomy
Anesth Analg 1989; 68: 537-540
- 166 Yamaguchi H, Watanabe S, Motokawa K, Ishizawa Y
Intrathecal morphine dose-response data for pain relief after cholecystectomy
Anesth Analg 1990; 70: 168-171
- 167 Yazigi A, Chalhoub V, Madi-Jebara S, Haddad F, Hayek G
Prophylactic ondansetron is effective in the treatment of nausea and vomiting but not on pruritus after caesarean delivery with intrathecal sufentanil-morphine
J Clin Anesth 2002; 14: 183-186

- 168 Yeager MP, Colacchio TA, Yu CT, Hildebrandt L, Howell AL, Weiss J, Guyre PM
Morphine inhibits spontaneous and cytokine-enhanced natural killer cell cytotoxicity in volunteers
Anesthesiology 1995; 83: 500-508
- 169 Yeh HM, Chen LK, Lin CJ, Chan WH, Chen YP, Lin CS, Sun WZ, Wang MJ, Tsai SK
Prophylactic intravenous ondansetron reduces the incidence of intrathecal morphine-induced pruritus in patients undergoing caesarean delivery
Anesth Analg 2000; 91: 172-175
- 170 Yeung JC, Rudy TA
Multiplicative interaction between narcotic agonisms expressed at spinal and supraspinal sites of antinociceptive action as revealed by concurrent intrathecal and intracerebroventricular injections of morphine
J Pharmacol Exp Ther 1980; 215: 633-642
- 171 Yokota T, Uehara K, Nomoto Y
Intrathecal morphine suppresses NK cell activity following abdominal surgery
Can J Anaesth 2000; 47: 303-308
- 172 Zhang Y, Du L, Wu G, Cao X
Electro-acupuncture (EA) induced attenuation of immunosuppression appearing after epidural or intrathecal injection of morphine in patients and rats
Acupunct Electrother Res 1996; 21: 177-186

7. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildungen

	Seite
Abbildung 1: Darstellung des lumbosakralen Wirbelsäulenbereiches mit Freilegung des Spinalkanals durch Teilabtragung der Laminae arcus vertebrae und der kleinen Wirbelgelenke	22
Abbildung 2: Entfernung des freipräparierten Discus intervertebralis aus dem Zwischenwirbelraum	23
Abbildung 3: Auffüllen von Carbonkäfigen mit autologem Knochen	23
Abbildung 4: Ansicht der eingebauten Cages von dorsal mit Darstellung der transpedikulären Schraubenimplantation	23
Abbildung 5: Aufsicht auf den Durasack, in den die intrathekale Gabe der Studienlösung mit einer 27 Gauge dünnen Pencil-Point Spinalkanüle vorgenommen wurde	24
Abbildung 6: Abschlussröntgenbild im sagittalen und transversalen Strahlengang nach durchgeführter PLIF-Spondylodese über zwei Wirbelsäulensegmente	25
Abbildung 7: Schmerzwerte (VAS) über den gesamten Studienverlauf in Ruhe	28
Abbildung 8: Schmerzwerte (VAS) über den gesamten Studienverlauf beim Anwinkeln der Beine	29
Abbildung 9: Postoperativer Durchschnittsschmerzwert („Durchschnitts-VAS“) in Ruhe und beim Anwinkeln der Beine	30
Abbildung 10: Kumulativer Piritramidverbrauch (mg/kg KG) über den postoperativen Studienverlauf	31
Abbildung 11: Piritramidverbrauch (mg/kg KG) in den Intervallen 0-0,5 h / 0,5-4 h / 4-8 h / 8-12 h / 12-16 h / 16-20 h	32
Abbildung 12: Sauerstoffsättigung (%) über den gesamten Studienverlauf	34
Abbildung 13: Sauerstoffinsufflation (l/min) über den postoperativen Studienverlauf	34

Abbildung 14:	Kohlendioxidpartialdruckdifferenz zum Ausgangswert ($p\text{CO}_2$ post OP – $p\text{CO}_2$ prä OP) (mmHg)	35
Abbildung 15:	Hämoglobinkonzentration (g/dl) über den gesamten Studienverlauf	37

Tabellen

		Seite
Tabelle 1:	Demographische Daten	26
Tabelle 2:	Operative Daten	27
Tabelle 3:	Sauerstoffpartialdruck (mmHg), Kohlendioxidpartialdruck (mmHg), pH-Wert, Basenüberschuß (mmol/l) und Standardbicarbonat (mmol/l)	36
Tabelle 4:	Transfusionsbedarf	37
Tabelle 5:	Auftreten von Nebenwirkungen und deren Behandlung	38
Tabelle 6:	Komplikationen während des (post)operativen Studienverlaufes	39
Tabelle 7:	„Outcome“-Parameter	43

8. Verzeichnis der Abkürzungen, Einheiten und Symbole

Abkürzungen

A.	Arteria
Abb.	Abbildung
AGEK	automatisch gewaschene Erythrozytenkonzentrate
AHB	Anschlussheilbehandlung
ANCOVA	Analysis of Covariance (Kovarianzanalyse, univariates allgemeines lineares Modell)
ASA	American Society of Anesthesiologists
AWR	Aufwachraum
BE	Base Excess (Basenüberschuß)
BMI	Body Mass Index (Gewicht [kg] · Größe [m] ⁻²)
bzw.	beziehungsweise
CD	Cluster of Differentiation
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomogramm
d.h.	das heißt
DHB	Dehydrobenzperidol
EK	Erythrozytenkonzentrat(e)
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	et alteri, et alii
Fa.	Firma
FFP	Fresh Frozen Plasma
5-HT₃	5-Hydroxytryptamin-Subtyp-3
Hb	Hämoglobinkonzentration

HCO ₃ ⁻	Standardbicarbonat
HWS	Halswirbelsäule
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
Inc.	Incorporation
ISO-C-3D	Bildwandler (C-Bogen) mit dreidimensionalem Strahlengang
Lig.	Ligamentum
m	männlich
MRT	Magnetresonanztomogramm
MSI	Morphin
n	Anzahl
NaCl	Natriumchlorid
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
OP	Operation
p	p-Wert
PCA	Patient Controlled Analgesia (Patienten kontrollierte Analgesie)
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PEEK	Poly-Ether-Ether-Keton
PEEP	Positive Endexpiratory Pressure
PGE	Prostaglandin E
pH	pH-Wert
PLIF	posteriore lumbale interkorporelle Fusion
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
s.c.	subkutan
SpO ₂	pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
supp.	Suppositorium

Tab.	Tabelle
USA	United States of America
VAS	Visuelle Analogskala
w	weiblich
ZNS	zentrales Nervensystem

Einheiten und Symbole

%	Prozent
≤	kleiner gleich
±	plusminus
cm	Zentimeter
d	Tag(e)
dl	Deziliter
g	Gramm
h	Stunde(n)
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
mg	Milligramm
min	Minute(n)
ml	Milliliter
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule (1 mm = 1 Torr ≈ 133,3 Pa)
mmol	Millimol
µg	Mikrogramm

9. Dank

Hiermit möchte ich allen danken, die zum Gelingen meiner Dissertation beigetragen haben.

Mein Dank gilt ganz besonders meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Privatdozent Dr. med. Malte Silomon, Chefarzt der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin am Katholischen Klinikum in Koblenz, für die Überlassung des interessanten Themas sowie die freundliche Betreuung während der Planung, Durchführung und Ausarbeitung dieser Arbeit. Für seine berufliche und private Zukunft wünsche ich ihm alles Gute.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Privatdozent Dr. med. Clemens Bauer, Oberarzt der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin am Universitätsklinikum des Saarlandes, für die nette Betreuung und Unterstützung während der Durchführung meiner Untersuchungen.

Weiterhin danke ich den Oberärzten der Klinik für Orthopädie, Herrn Professor Dr. med. Eduard Schmitt und Herrn Privatdozent Dr. med. Ekkehard Fritsch, die mir einen interessanten Einblick in den operativen Teil der Studie ermöglicht haben.

Für die Hilfestellungen bei der statistischen Auswertung der erhobenen Daten gilt mein Dank Herrn Dipl.-Math., Dr. rer. med. Thomas Georg vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Universität des Saarlandes.

Schließlich bedanke ich mich ganz herzlich bei meiner Familie, meinem Freund Thorsten und allen meinen Freunden, die mich während der gesamten Studienzeit begleitet und unterstützt haben.

10. Lebenslauf

<u>Persönliche Daten</u>	Bettina Isabelle Müller geboren am 15. Februar 1980 in Saarlouis wohnhaft in 66121 Saarbrücken	
Eltern:	Berthold Müller Marga Müller, geb. Maass	
<u>Schulbildung</u>	Grundschule in Elm-Sprengen Max-Planck-Gymnasium Saarlouis Allgemeine Hochschulreife	1986 – 1990 1990 – 1999
<u>Hochschulausbildung</u>	Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes in Homburg Physikum 1. Staatsexamen 2. Staatsexamen 3. Staatsexamen	10.1999 – 04.2006 09.2001 08.2002 03.2005 04.2006
Famulaturen:	Innere Medizin Knappschaftskrankenhaus Püttlingen Dr. med. Maier Anästhesiologie Universität des Saarlandes, Homburg Prof. Dr. Larsen Neurologie Knappschaftskrankenhaus Püttlingen Dr. med. Jäger	03.2002 – 04.2002 09.2002 – 10.2002 03.2003 – 04.2003

	Gemeinschaftspraxis für Urologie Homburg Dr. med. Sachse / Dr. med. Netzer	07.2003 – 08.2003
Praktisches Jahr:	Knappschaftskrankenhaus Sulzbach Klinik für Innere Medizin Prof. Dr. Rettig-Stürmer Klinik für Anästhesiologie Dr. med. Schmitt Klinik für Chirurgie PD Dr. Gebhardt	04.2005 – 03.2006
<u>Berufsausbildung</u>	Assistenzärztin Knappschaftskrankenhaus Sulzbach Klinik für Innere Medizin Prof. Dr. Rettig-Stürmer	seit 11.2006

Saarbrücken, 01. Dezember 2006

